

Aminobenzimidazolderivate

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der Tyrosinkinasen und/oder Raf-Kinasen eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen

15 enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung von kinasebedingter Krankheiten.

20

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, die die Signaltransduktion der Tyrosinkinasen hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von tyrosinkinasebedingten Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumor-

25 wachstum, Arteriosklerose, altersbedingte Makula-Degeneration, diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen und dergleichen bei Säugetieren.

30

Bei den Tyrosinkinasen handelt es sich um eine Klasse von Enzymen, die die Übertragung des endständigen Phosphats des Adenosintriphosphats auf Tyrosinreste bei Proteinsubstraten katalysieren. Man nimmt an, dass den Tyrosinkinasen bei verschiedenen Zellfunktionen über die Substratphosphorylierung eine wesentliche Rolle bei der Signaltransduktion zukommt. Obwohl die genauen Mechanismen der Signaltransduktion noch

35 unklar sind, wurde gezeigt, dass die Tyrosinkinasen wichtige Faktoren bei

der Zellproliferation, der Karzinogenese und der Zelldifferenzierung darstellen.

Die Tyrosinkinasen lassen sich in Rezeptor-Tyrosinkinasen und zytosolische Tyrosinkinasen einteilen. Die Rezeptor-Tyrosinkinasen weisen einen extrazellulären Teil, einen Transmembranteil und einen intrazellulären Teil auf, während die zytosolischen Tyrosinkinasen ausschließlich intrazellulär vorliegen.

Die Rezeptor-Tyrosinkinasen bestehen aus einer Vielzahl von Transmembranrezeptoren mit unterschiedlicher biologischer Wirksamkeit. So wurden ungefähr 20 verschiedene Unterfamilien von Rezeptor-Tyrosinkinasen identifiziert. Eine Tyrosinkinase-Unterfamilie, die die Bezeichnung HER-Unterfamilie trägt, besteht aus EGFR, HER2, HER3 und HER4. Zu den Liganden dieser Rezeptor-Unterfamilie zählen der Epithel-Wachstumsfaktor, TGF- α , Amphiregulin, HB-EGF, Betacellulin und Heregulin. Die Insulin-Unterfamilie, zu der INS-R, IGF-IR und IR-R zählen, stellt eine weitere Unterfamilie dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen dar. Die PDGF-Unterfamilie beinhaltet den PDGF- α - und - β -Rezeptor, CSFIR, c-kit und FLK-II. Außerdem gibt es die FLK-Familie, die aus dem Kinaseinsert-domänenrezeptor (KDR), der fötalen Leberkinase-1 (FLK-1), der fötalen Leberkinase-4 (FLK-4) und der fms-Tyrosinkinase-1 (flt-1) besteht. Die PDGF- und FLK-Familie werden üblicherweise aufgrund der zwischen den beiden Gruppen bestehenden Ähnlichkeiten gemeinsam diskutiert. Für eine genaue Diskussion der Rezeptor-Tyrosinkinasen siehe die Arbeit von Plowman et al., *DN & P* 7(6):334-339, 1994, die hiermit durch Bezugnahme aufgenommen wird.

Die zytosolischen Tyrosinkinasen bestehen ebenfalls aus einer Vielzahl von Unterfamilien, darunter Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, and LIMK. Jede dieser Unterfamilien ist weiter in verschiedene Rezeptoren unterteilt. So stellt zum Beispiel die Src-Unterfamilie eine der größten Unterfamilien dar. Sie beinhaltet Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr und Yrk. Die Src-Enzymunterfamilie wurde mit der Onkogenese in Verbindung gebracht. Für eine genauere Diskussion der zytosolischen

Tyrosinkinasen, siehe die Arbeit von Bolen *Oncogene*, 8:2025-2031 (1993), die hiermit durch Bezugnahme aufgenommen wird.

Sowohl die Rezeptor-Tyrosinkinasen als auch die zytosolischen Tyrosinkinasen sind an Signalübertragungswegen der Zelle, die zu verschiedenen Leidenszuständen führen, darunter Krebs, Schuppenflechte und Hyperimmunreaktionen, beteiligt.

Es wurde vorgeschlagen, dass verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen sowie die an sie bindenden Wachstumsfaktoren eine Rolle bei den Angiogenese spielen, obwohl einige die Angiogenese indirekt fördern könnten (Mustonen und Alitalo, *J. Cell Biol.* 129:895-898, 1995). Eine dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen ist die fötale Leberkinase 1, auch FLK-1 genannt. Das menschliche Analog der FLK-1 ist der kinase-insert-domänenhaltige Rezeptor KDR, der auch unter der Bezeichnung Gefäßendothelzellenwachstumsfaktorrezeptor 2 bzw. VEGFR-2 bekannt ist, da er VEGF hochaffin bindet. Schließlich wurde die Maus-Version dieses Rezeptors auch ebenfalls NYK genannt (Oelrichs et al., *Oncogene* 8(1):11-15, 1993). VEGF und KDR stellen ein Ligand-Rezeptor-Paar dar, das eine wesentliche Rolle bei der Proliferation der Gefäßendothelzellen und der Bildung und Sprossung der Blutgefäße, die als Vaskulogenese bzw. Angiogenese bezeichnet werden, spielt.

Die Angiogenese ist durch eine übermäßig starke Aktivität des Gefäßendothelwachstumsfaktors (VEGF) gekennzeichnet. Der VEGF besteht eigentlich aus einer Familie von Liganden (Klagsburn und D'Amore, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 7:259-270, 1996). Der VEGF bindet den hochaffinen transmembranösen Tyrosinkinaserezeptor KDR und die verwandte fms-Tyrosinkinase-1, auch unter der Bezeichnung Flt-1 oder Gefäßendothelzellenwachstumsfaktorrezeptor 1 (VEGFR-1) bekannt. Aus Zellkultur- und Gen- Knockout-Versuchen geht hervor, dass jeder Rezeptor zu unterschiedlichen Aspekten der Angiogenese beiträgt. Der KDR führt die mitogene Funktion des VEGF herbei, während Flt-1 nichtmitogene Funktionen, wie diejenigen, die mit der Zelladhäsion in

Zusammenhang stehen, zu modulieren scheint. Eine Hemmung des KDR moduliert daher das Niveau der mitogenen VEGF-Aktivität. Tatsächlich wurde gezeigt, dass das Tumorstadium von der antiangiogenen Wirkung der VEGF-Rezeptor-Antagonisten beeinflusst wird (Kim et al., Nature 362, S. 841- 844, 1993).

Drei PTK (Protein-Tyrosinkinase)-Rezeptoren für VEGFR sind identifiziert worden : VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 oder KDR) und VEGFR-3 (Flt-4). Von besonderem Interesse ist VEGFR-2.

Feste Tumore können daher mit Tyrosinkinasehemmern behandelt werden, da diese Tumore für die Bildung der zur Unterstützung ihres Wachstums erforderlichen Blutgefäße auf Angiogenese angewiesen sind.

Zu diesen festen Tumoren zählen die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom. Zu weiteren Beispielen zählen Karzinome, bei denen eine Überexpression oder Aktivierung von Raf-aktivierenden Onkogenen (z.B. K-ras, erb-B) beobachtet wird. Zu diesen Karzinomen zählen Bauchspeicheldrüsen- und Brustkarzinom. Hemmstoffe dieser Tyrosinkinasen eignen sich daher zur Vorbeugung und Behandlung von proliferativen Krankheiten, die durch diese Enzyme bedingt sind.

Die angiogene Aktivität des VEGF ist nicht auf Tumore beschränkt. Der VEGF ist für die bei diabetischer Retinopathie in bzw. in der Nähe der Retina produzierte angiogene Aktivität verantwortlich. Dieses Gefäßwachstum in der Retina führt zu geschwächter Sehkraft und schließlich Erblindung. Die VEGF-mRNA- und -protein-Spiegel im Auge werden durch Leiden wie Netzhautvenenokklusion beim Primaten sowie verringertem pO_2 -Spiegel bei der Maus, die zu Gefäßneubildung führen, erhöht. Intraokular injizierte monoklonale Anti-VEGF-Antikörper, oder VEGF-Rezeptor-Immunkonjugate, hemmen sowohl im Primaten- als auch im Nagetiermodell die Gefäßneubildung im Auge. Unabhängig vom Grund der Induktion des VEGF bei der diabetischen Retinopathie des Menschen,

eignet sich die Hemmung des Augen-VEGF zur Behandlung dieser Krankheit.

Die VEGF-Expression ist auch in hypoxischen Regionen von tierischen und menschlichen Tumoren neben Nekrosezonen stark erhöht. Der VEGF wird außerdem durch die Expression der Onkogene ras, raf, src und p53-Mutante (die alle bei der Bekämpfung von Krebs von Bedeutung sind) hinaufreguliert. Monoklonale Anti-VEGF-Antikörper hemmen bei der Nacktmaus das Wachstum menschlicher Tumore. Obwohl die gleichen Tumorzellen in Kultur weiterhin VEGF exprimieren, verringern die Antikörper ihre Zellteilungsrate nicht. So wirkt der aus Tumoren stammende VEGF nicht als autokriner mitogener Faktor. Der VEGF trägt daher in vivo dadurch zum Tumorwachstum bei, dass er durch seine parakrine Gefäß-endothelzellen-Chemotaxis- und -Mitogeneseaktivität die Angiogenese fördert. Diese monoklonalen Antikörper hemmen auch das Wachstum von typischerweise weniger stark vaskularisierten Human-Kolonkarzinomen bei thymuslosen Mäusen und verringern die Anzahl der aus inokulierten Zellen entstehenden Tumore.

Die Expression eines VEGF-bindenden Konstrukts von Flk-1, Flt-1, dem zur Entfernung der zytoplasmatischen Tyrosinkinasedomänen, jedoch unter Beibehaltung eines Membranankers, verkürzten Maus-KDR-Rezeptorhomologs, in Viren stoppt praktisch das Wachstum eines transplantierbaren Glioblastoms bei der Maus, vermutlich aufgrund des dominant-negativen Mechanismus der Heterodimerbildung mit transmembranösen Endothelzellen-VEGF-Rezeptoren. Embryostammzellen, die in der Nacktmaus üblicherweise in Form von festen Tumoren wachsen, bilden bei Knock-out aller beider VEGF-Allele keine nachweisbaren Tumore. Aus diesen Daten gemeinsam geht die Rolle des VEGF beim Wachstum fester Tumore hervor. Die Hemmung von von KDR bzw. Flt-1 ist an der pathologischen Angiogenese beteiligt, und diese Rezeptoren eignen sich zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Angiogenese einen Teil der Gesamtpathologie, z.B. Entzündung, diabetische Retina-Vaskularisierung sowie verschiedene Formen von Krebs, darstellt, da

bekannt ist, dass das Tumorwachstum angiogeneseabhängig ist (Weidner et al., N. Engl. J. Med., 324, S. 1-8, 1991).

5 Bei Angiopoietin 1 (Ang1), einem Liganden für die endothelspezifische
Rezeptor-Tyrosinkinase TIE-2, handelt es sich um einen neuen
angiogenen Faktor (Davis et al, Cell, 1996, 87:1161-1169; Partanen et al,
Mol. Cell Biol., 12:1698-1707 (1992); US-Patent Nr. 5,521,073; 5,879,672;
5,877,020; und 6,030,831). Das Akronym TIE steht für „Tyrosinkinase mit
10 Ig- und EGF-Homologiedomänen“. TIE wird zur Identifizierung einer
Klasse von Rezeptor-Tyrosinkinasen verwendet, die ausschließlich in
Gefäßendothelzellen und frühen hämopoietischen Zellen exprimiert
werden. TIE-Rezeptorkinasen sind typischerweise durch das Vorhanden-
15 sein einer EGF-ähnlichen Domäne und einer Immunglobulin (IG)-
ähnlichen Domäne charakterisiert, die aus extrazellulären Faltungs-
einheiten, die durch Disulfidbrückenbindungen zwischen den Ketten
stabilisiert sind, besteht (Partanen et al Curr. Topics Microbiol. Immunol.,
1999, 237:159-172). Im Gegensatz zu VEGF, der seine Funktion während
20 der frühen Stadien in der Gefäßentwicklung ausübt, wirken Ang1 und sein
Rezeptor TIE-2 während der späteren Stadien in der Gefäßentwicklung,
d.h. während der Gefäßumbildung (Umbildung bezieht sich auf die Bildung
eines Gefäßlumens) und Reifung (Yancopoulos et al, Cell, 1998, 93:661-
25 664; Peters, K.G., Circ. Res., 1998, 83(3):342-3; Suri et al, Cell 87, 1171-
1180 (1996)).

Demzufolge würde man erwarten, daß eine Hemmung von TIE-2 die
30 Umbildung und Reifung eines durch Angiogenese initiierten neuen
Gefäßsystems und dadurch den Angiogeneseprozeß unterbrechen sollte.
Weiterhin würde eine Hemmung an der Kinasedomäne-Bindungsstelle von
VEGFR-2 die Phosphorylierung von Tyrosinresten blockieren und dazu
dienen, die Initiation der Angiogenese zu unterbrechen. Daher darf man
35 annehmen, daß die Hemmung von TIE-2 und/oder VEGFR-2 die
Tumorangiogenese verhindern und dazu dienen sollte, das Tumor-

wachstum zu verlangsamen oder vollständig zu beseitigen.
Dementsprechend könnte man eine Behandlung von Krebs und anderen mit unangemessener Angiogenese einhergehenden Erkrankungen bereitstellen.

5

Die vorliegende Erfindung richtet sich auf Verfahren zur Regulation, Modulation oder Hemmung der TIE-2 zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter TIE-2-Aktivität. Insbesondere lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch bei der Behandlung gewisser Krebsformen einsetzen. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, um bei gewissen existierenden Krebschemotherapien additive oder synergistische Effekte bereitzustellen, und/oder können dazu verwendet werden, um die Wirksamkeit gewisser existierender Krebschemotherapien und -bestrahlungen wiederherzustellen.

10

15

20

25

Die vorliegende Erfindung richtet sich auf Verfahren zur Regulation, Modulation oder Hemmung des VEGFR-2 zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter VEGFR-2-Aktivität.
Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um Aminobenzimidazolderivate der TIE-2- und/oder VEGFR-2-Kinaseaktivität.

30

35

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin die Verbindungen als Inhibitoren von Raf-Kinasen.
Protein-Phosphorylierung ist ein fundamentaler Prozess für die Regulation von Zellfunktionen. Die koordinierte Wirkung von sowohl Proteinkinasen als auch Phosphatasen kontrolliert die Phosphorylierungsgrade und folglich die Aktivität spezifischer Zielproteine. Eine der vorherrschenden Rollen der Protein-Phosphorylierung ist bei der Signaltransduktion, wenn extrazelluläre Signale amplifiziert und durch eine Kaskade von Protein-

Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsereignissen, z. B. im p21^{ras}/raf-Weg propagiert werden.

5 Das p21^{ras}-Gen wurde als ein Onkogen der Harvey- und Kirsten-Ratten-Sarkom-Viren (H-Ras bzw. K-Ras) entdeckt. Beim Menschen wurden charakteristische Mutationen im zellulären Ras-Gen (c-Ras) mit vielen verschiedenen Krebstypen in Verbindung gebracht. Von diesen mutanten Allelen, die Ras konstitutiv aktiv machen, wurde gezeigt, dass sie Zellen,
10 wie zum Beispiel die murine Zelllinie NIH 3T3, in Kultur transformieren.

Das p21^{ras}-Onkogen ist ein wichtiger beitragender Faktor bei der Entwicklung und Progression humaner solider Karzinome und ist bei 30 % aller
15 humaner Karzinome mutiert (Bolton et al. (1994) Ann. Rep. Med. Chem., 29, 165-74; Bos. (1989) Cancer Res., 49, 4682-9). In seiner normalen, nicht mutierten Form ist das Ras-Protein ein Schlüsselement der Signaltransduktionskaskade, die durch Wachstumsfaktor-Rezeptoren in fast allen Geweben gesteuert wird (Avruch et al. (1994) Trends Biochem. Sci.,
20 19, 279-83).

Biochemisch ist Ras ein Guanin-Nukleotid-bindendes Protein, und das Zyklisieren zwischen einer GTP-gebundenen aktivierten und einer GDP-gebundenen ruhenden Form wird von Ras-endogener GTPase-Aktivität und anderen Regulatorproteinen strikt kontrolliert. Das Ras-Genprodukt bindet an Guanintriphosphat (GTP) und Guanindiphosphat (GDP) und hydrolysiert GTP zu GDP. Ras ist im GTP-gebundenen Zustand aktiv. In
25 den Ras-Mutanten in Krebszellen ist die endogene GTPase-Aktivität abgeschwächt, und folglich gibt das Protein konstitutive Wachstumssignale an „Downstream“-Effektoren, wie zum Beispiel an das Enzym Raf-Kinase ab. Dies führt zum krebsartigen Wachstum der Zellen, die diese Mutanten tragen (Magnuson et al. (1994) Semin. Cancer Biol., 5, 247-53). Das
30 Ras-Proto-Onkogen benötigt ein funktionell intaktes C-Raf-1-Proto-Onkogen, um in höheren Eukaryoten durch Rezeptor- und Nicht-
35

Rezeptor-Tyrosin-Kinasen initiierte Wachstums- und Differenzierungssignale zu transduzieren.

5 Aktiviertes Ras ist für die Aktivierung des C-Raf-1-Proto-Onkogens notwendig, die biochemischen Schritte, durch die Ras die Raf-1-Protein-(Ser/Thr)-Kinase aktiviert, sind jedoch inzwischen gut charakterisiert. Es wurde gezeigt, dass das Inhibieren des Effekts von aktivem Ras durch Inhibition des Raf-Kinase-Signalwegs mittels Verabreichung von deaktivierenden Antikörpern gegen Raf-Kinase oder mittels Koexpression dominanter negativer Raf-Kinase oder dominanter negativer MEK (MAPKK), dem Substrat der Raf-Kinase, zur Reversion transformierter Zellen zum normalen Wachstumsphänotyp führt, siehe: Daum et al. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 474-80; Fridman et al. (1994) J Biol. Chem., 269, 30105-8. Kolch et al. (1991) Nature, 349, 426-28) und zur Besprechung Weinstein-Oppenheim et al. Pharm. & Therap. (2000), 88, 229-279.

20 Auf ähnliche Weise wurde die Inhibition von Raf-Kinase (durch Antisense-Oligodesoxynukleotide) in vitro und in vivo mit der Inhibition des Wachstums einer Reihe verschiedener humaner Tumortypen in Beziehung gebracht (Monia et al., Nat. Med. 1996, 2, 668-75).

25 Raf-Serin- und Threonin-spezifische Protein-Kinasen sind cytosolische Enzyme, die das Zellwachstum in einer Reihe verschiedener Zellsysteme stimulieren (Rapp, U.R., et al. (1988) in The Oncogene Handbook; T. Curran, E.P. Reddy und A. Skalka (Hrsg.) Elsevier Science Publishers; Niederlande, S. 213-253; Rapp, U.R., et al. (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184; Rapp, U.R., et al. (1990) Inv Curr. Top. Microbiol. Immunol. Potter und Melchers (Hrsg.), Berlin, Springer-Verlag 166:129-139).

35 Drei Isozyme wurden charakterisiert:

C-Raf (Raf-1) (Bonner, T.I., et al. (1986) *Nucleic Acids Res.* 14:1009-1015). A-Raf (Beck, T.W., et al. (1987) *Nucleic Acids Res.* 15:595-609), und B-Raf (Qkawa, S., et al. (1998) *Mol. Cell. Biol.* 8:2651-2654; Sithanandam, G. et al. (1990) *Oncogene*:1775). Diese Enzyme unterscheiden sich durch ihre Expression in verschiedenen Geweben. Raf-1 wird in allen Organen und in allen Zelllinien, die untersucht wurden, exprimiert, und A- und B-Raf werden in Urogenital- bzw. Hirngeweben exprimiert (Storm, S.M. (1990) *Oncogene* 5:345-351).

Raf-Gene sind Proto-Onkogene: Sie können die maligne Transformation von Zellen initiieren, wenn sie in spezifisch veränderten Formen exprimiert werden. Genetische Veränderungen, die zu onkogener Aktivierung führen, erzeugen eine konstitutiv aktive Proteinkinase durch Entfernung oder Interferenz mit einer N-terminalen negativen Regulatordomäne des Proteins (Heidecker, G., et al. (1990) *Mol. Cell. Biol.* 10:2503-2512; Rapp, U.R., et al. (1987) in *Oncogenes and Cancer*; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima und P. K. Vogt (Hrsg.) Japan Scientific Press, Tokyo). Mikroinjektion in NIH 3T3-Zellen von onkogen aktivierten, aber nicht Wildtyp-Versionen des mit Expressionsvektoren von *Escherichia coli* präparierten Raf-Proteins führt zu morphologischer Transformation und stimuliert die DNA-Synthese (Rapp, U.R., et al. (1987) in *Oncogenes and Cancer*; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima, und P. K. Vogt (Hrsg.) Japan Scientific Press, Tokyo; Smith, M. R., et al. (1990) *Mol. Cell. Biol.* 10:3828-3833).

Folglich ist aktiviertes Raf-1 ein intrazellulärer Aktivator des Zellwachstums. Raf-1-Protein-Serin-Kinase ist ein Kandidat für den „Downstream“-Effektor der Mitogen-Signaltransduktion, da Raf-Onkogene dem Wachstumsarrest begegnen, der aus einer Blockade zellulärer Ras-Aktivität aufgrund einer zellulären Mutation (Ras-revertante Zellen) oder Mikroinjektion von Anti-Ras-Antikörpern resultiert (Rapp, U.R., et al. (1988) in *The Oncogene Handbook*, T. Curran, E.P. Reddy und A. Skalka (Hrsg.),

Elsevier Science Publishers; Niederlande, S. 213-253; Smith, M.R., et al. (1986) Nature (London) 320:540-543).

5 Die C-Raf-Funktion ist für die Transformation durch eine Reihe verschiedener Membran-gebundener Onkogene und für die Wachstumsstimulation durch in Sera enthaltene Mitogene erforderlich (Smith, M.R., et al. (1986) Nature (London) 320:540-543). Raf-1-Protein-Serin-Kinase-Aktivität wird durch Mitogene über die Phosphorylierung reguliert (Morrison, D.K., et al. 10 (1989) Cell 58:648-657), welche auch die subzelluläre Verteilung bewirkt (Olah, Z., et al. (1991) Exp. Brain Res. 84:403; Rapp, U.R., et al. (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184. Zu Raf-1-aktivierenden Wachstumsfaktoren zählen der aus Thrombozyten stammende Wachstumsfaktor (PDGF) (Morrison, D.K., et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 15 USA 85:8855-8859), der Kolonien-stimulierende Faktor (Baccarini, M., et al. (1990) EMBO J. 9:3649-3657), Insulin (Blackshear, P.J., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:12115-12118), der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) (Morrison, R.K., et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859), 20 Interleukin-2 (Turner, B.C., et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1227) und Interleukin-3 und der Granulozyten-Makrophagen-Kolonien-stimulierende Faktor (Carroll, M.P., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:19812-19817).

25 Nach der Mitogen-Behandlung von Zellen transloziert die transient aktivierte Raf-1-Protein-Serin-Kinase in den perinukleären Bereich und den Nukleus (Olah, Z., et al. (1991) Exp. Brain Res. 84:403; Rapp, U.R., et al. 30 (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184). Zellen, die aktiviertes Raf enthalten, sind in ihrem Genexpressionsmuster verändert (Heidecker, G., et al. (1989) in Genes and signal transduction in multistage carcinogenesis, N. Colburn (Hrsg.), Marcel Dekker, Inc., New York, S. 339-374) und Raf-oncogenes activate transcription from Ap-1/PEA3-dependent 35 promotors in transient transfection assays (Jamal, S., et al. (1990) Science

344:463-466; Kaibuchi, K., et al. (1989) J. Biol. Chem. 264:20855-20858; Wasylyk, C., et al. (1989) Mol. Cell. Biol. 9:2247-2250).

5 Es gibt mindestens zwei unabhängige Wege für die Raf-1-Aktivierung durch extrazelluläre Mitogene: Einen, der Proteinkinase C (KC) beinhaltet, und einen zweiten, der durch Protein-Tyrosin-Kinasen initiiert wird (Black-shear, P.J., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:12131-12134; Kovacina, K.S., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:12115-12118; Morrison, D.K., et al. (1988) 10 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859; Siegel, J.N., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:18472-18480; Turner, B.C., et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1227). In jedem Fall beinhaltet die Aktivierung Raf-1-Protein-Phosphorylierung. Raf-1-Phosphorylierung kann eine Folge einer Kinase- 15 Kaskade sein, die durch Autophosphorylierung amplifiziert wird, oder kann vollkommen durch Autophosphorylierung hervorgerufen werden, die durch Bindung eines vermutlichen Aktivierungsliganden an die Raf-1-Regulator-domäne, analog zur PKC-Aktivierung durch Diacylglycerol initiiert wird (Nishizuka, Y. (1986) Science 233:305-312).

20

Einer der Hauptmechanismen, durch den die Zellregulation bewirkt wird, ist durch die Transduktion der extrazellulären Signale über die Membran, die wiederum biochemische Wege in der Zelle modulieren. Protein- 25 Phosphorylierung stellt einen Ablauf dar, über den intrazelluläre Signale von Molekül zu Molekül propagiert werden, was schließlich in einer Zellantwort resultiert. Diese Signaltransduktionskaskaden sind hoch reguliert und überlappen häufig, wie aus dem Vorliegen vieler Protein- 30 kinasen wie auch Phosphatasen hervorgeht. Phosphorylierung von Proteinen tritt vorwiegend bei Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten auf, und Proteinkinasen wurden deshalb nach ihrer Spezifität des Phosphorylierungsortes, d. h. der Serin-/ Threonin-Kinasen und Tyrosin-Kinasen klassifiziert. Da Phosphorylierung ein derartig weit verbreiteter Prozess in 35 Zellen ist und da Zellphänotypen größtenteils von der Aktivität dieser

5 Wege beeinflusst werden, wird zur Zeit angenommen, dass eine Anzahl von Krankheitszuständen und/oder Erkrankungen auf entweder abweichende Aktivierung oder funktionelle Mutationen in den molekularen Komponenten von Kinasekaskaden zurückzuführen sind. Folglich wurde
10 der Charakterisierung dieser Proteine und Verbindungen, die zur Modulation ihrer Aktivität fähig sind, erhebliche Aufmerksamkeit geschenkt (Übersichtsartikel siehe: Weinstein-Oppenheimer et al. Pharma. & Therap., 2000, 88, 229-279).

10

15

Die Identifikation von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der Tyrosinkinasen und/oder Raf-Kinasen spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

20

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

25

30

35

Insbesondere zeigen sie inhibierende Eigenschaften der Tyrosinkinase. Es wurde weiterhin gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen Inhibitoren des Enzyms Raf-Kinase sind. Da das Enzym ein „Downstream“- Effektor von p21^{ras} ist, erweisen sich die Inhibitoren in pharmazeutischen Zusammensetzungen für die human- oder veterinärmedizinische Anwendung als nützlich, wenn Inhibition des Raf-Kinase-Weges, z. B. bei der Behandlung von Tumoren und/oder durch Raf-Kinase vermitteltem krebsartigen Zellwachstum, angezeigt ist. Die Verbindungen sind insbesondere nützlich bei der Behandlung solider Karzinome bei Mensch und Tier, z. B. von murinem Krebs, da die Progression dieser Krebse abhängig ist von der Ras-Protein-Signaltransduktionskaskade und deshalb auf die Behandlung durch Unterbrechung der Kaskade, d. h. durch Inhibition der Raf-Kinase,

anspricht. Dementsprechend wird die erfindungsgemäßen Verbindung
oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon für die Behandlung
von Krankheiten verabreicht, die durch den Raf-Kinase-Weg vermittelt
werden, besonders Krebs, einschließlich solider Karzinome, wie zum
5 Beispiel Karzinome (z. B. der Lungen, des Pankreas, der Schilddrüse, der
Harnblase oder des Kolons), myeloische Erkrankungen (z. B. myeloische
Leukämie) oder Adenome (z. B. villöses Kolonadenom), pathologische
Angiogenese und metastatische Zellmigration. Die Verbindungen sind
10 ferner nützlich bei der Behandlung der Komplementaktivierungs-
abhängigen chronischen Entzündung (Niculescu et al. (2002) Immunol.
Res., 24:191-199) und durch HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus
Typ 1) induzierte Immunschwäche (Popik et al. (1998) J Virol, 72: 6406-
15 6413).

Es wurde überraschend gefunden, dass erfindungsgemäßen
Verbindungen mit Signalwegen, besonders mit den hierin beschriebenen
Signalwegen und bevorzugt dem Raf-Kinase-Signalweg interagieren
20 können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bevorzugt eine
vorteilhafte biologische Aktivität, die in auf Enzymen basierenden Assays,
zum Beispiel Assays wie hierin beschrieben, leicht nachweisbar ist. In
derartigen auf Enzymen basierenden Assays zeigen und bewirken die
25 erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt einen inhibierenden Effekt,
der gewöhnlich durch IC_{50} -Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt
im mikromolaren Bereich und bevorzugter im nanomolaren Bereich
dokumentiert wird.

30 Wie hierin besprochen, sind diese Signalwege für verschiedene
Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die erfindungsgemäßen
Verbindungen nützlich bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von
Erkrankungen, die von den genannten Signalwegen durch Interaktion mit
35 einem oder mehreren der genannten Signalwege abhängig sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren der hierin beschriebenen Signalwege. Bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren des Raf-Kinase-Weges. Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren der Raf-Kinase. Ein noch bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren einer oder mehrerer Raf-Kinasen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus A-Raf, B-Raf und C-Raf-1. Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren von C-Raf-1.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, bevorzugt den hier beschriebenen Erkrankungen, die durch Raf-Kinasen verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden und insbesondere Erkrankungen, die durch Raf-Kinasen ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus A-Raf, B-Raf and C-Raf-1 verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden. Gewöhnlich werden die hier besprochenen Erkrankungen in zwei Gruppen eingeteilt, in hyperproliferative und nicht hyperproliferative Erkrankungen. In diesem Zusammenhang werden Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartige Prostatahyperplasie, immunologische Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten als nicht krebsartige Krankheiten angesehen, von denen Arthritis, Entzündung, immunologische Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten gewöhnlich als nicht hyperproliferative Erkrankungen angesehen werden. In diesem Zusammenhang sind Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs,

Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphome, chronische Leukämie und akute Leukämie als krebsartige Erkrankungen anzusehen, die alle gewöhnlich als hyperproliferative Erkrankungen angesehen werden. Insbesondere krebsartiges Zellwachstum und insbesondere durch Raf-Kinase vermitteltes krebsartiges Zellwachstum ist eine Erkrankung, die ein Ziel der vorliegenden Erfindung darstellt. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine in vivo antiproliferative Wirkung aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden an einen Patienten mit einer hyperproliferativen Erkrankung verabreicht, z. B. zur Inhibition des Tumorwachstums, zur Verminderung der mit einer lymphoproliferativen Erkrankung einhergehenden Entzündung, zur Inhibition der Transplantatabstoßung oder neurologischer Schädigung aufgrund von Gewebereparatur usw. Die vorliegenden Verbindungen sind nützlich für prophylaktische oder therapeutische Zwecke. Wie hierin verwendet, wird der Begriff „Behandeln“ als Bezugnahme sowohl auf die Verhinderung von Krankheiten als auch die Behandlung vorbestehender Leiden verwendet. Die Verhinderung von Proliferation wird durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen vor Entwicklung der evidenten Krankheit, z. B. zur Verhinderung des Tumorwachstums, Verhinderung metastatischen Wachstums, der Herabsetzung von mit

5 kardiovaskulärer Chirurgie einhergehenden Restenosen usw. erreicht. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet.

10 Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

15 Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu
20 ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden
25 dann gezählt.

Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte
30 Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper
35 nachgewiesen werden.

Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit γ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., 2002, Biochem. J., unmittelbar vor der Veröffentlichung, Manuskript BJ20020786).

Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods (Apoptose) einhergehende Erkrankungen. Die Leiden von Interesse schließen die folgenden Leiden ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung einer Reihe verschiedener Leiden, bei denen Proliferation und/oder Migration glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines Gefäßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven Transplantat-Gefäßkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose, koronare Gefäßkrankung nach Transplantation, Venentransplantatstenose, peri-anastomotische Prothesenrestenose, Restenose nach Angioplastie oder Stent-Platzierung und dergleichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch als p38 Kinase-Inhibitoren.

Andere Heteroarylharnstoffe, die p38 Kinase inhibieren sind in der WO 02/85859 beschrieben.

5

STAND DER TECHNIK

10

In der WO 02/44156 sind andere Benzimidazol-Derivate als TIE-2 und/oder VEGFR2-Inhibitoren beschrieben. In der WO 99/32436 sind substituierte Phenylharnstoffe als Raf-Kinase-Inhibitoren offenbart. Aus der WO 02/062763 und der WO 02/085857 kennt man Chinolyl-, Isochinolyl- und Pyridylharnstoffderivate als Raf-Kinase-Inhibitoren.

15

Heteroarylharnstoffe als p38-Kinase-Inhibitoren sind in der WO 02/85859 beschrieben. In der WO 00/42012 sind ω -Carboxyaryl-diphenyl-harnstoffe als Raf-Kinase-Inhibitoren und in der WO 00/41698 als p38-Kinase-Inhibitoren beschrieben. Andere Aryl- und Heteroaryl-substituierte heterocyclische Harnstoffe sind in WO 99/32455 als Raf-Kinase-Inhibitoren und in WO 99/32110 als p38-Kinase-Inhibitoren offenbart. Andere Diphenylharnstoffderivate kennt man aus der WO 99/32463. Substituierte heterocyclische Harnstoffderivate als p38-Kinase-Inhibitoren sind in der WO 99/32111 offenbart.

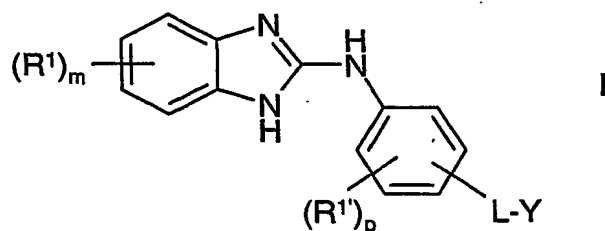
25

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

30

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

35

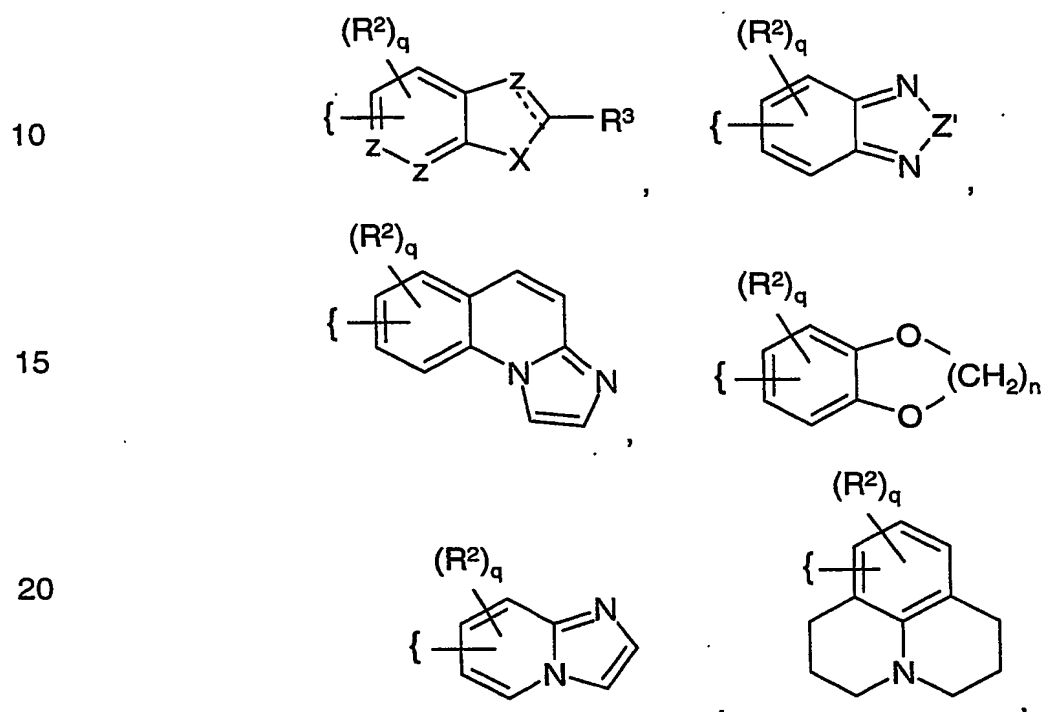


worin

R^1, R^1 jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OH, OA, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA oder CONA₂,

L CH₂, CH₂CH₂, O, S, SO, SO₂, NH, NA, C=O oder CHOH,

5 Y ein Heterocyclus ausgewählt aus der Liste



- 25 R^2 Hal, A, OH, OA, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA oder CONA₂,
- R^3 H, A, NH₂, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂ oder NHCOOA,
- 30 X S, O, NH, NA oder CH₂,
- Z -CH=, CH₂, NH, -N= oder C=O,
- Z' S oder O,
- A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt
- 35 sein können,
- Hal F, Cl, Br oder I,

m, p, q jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 oder 4,

n 1, 2 oder 3,

bedeuten,

5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren
10 sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder
15 Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

20 Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

25 Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

30 Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

35

Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:

5 verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung..

10 Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

15 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomere Verbindungen.

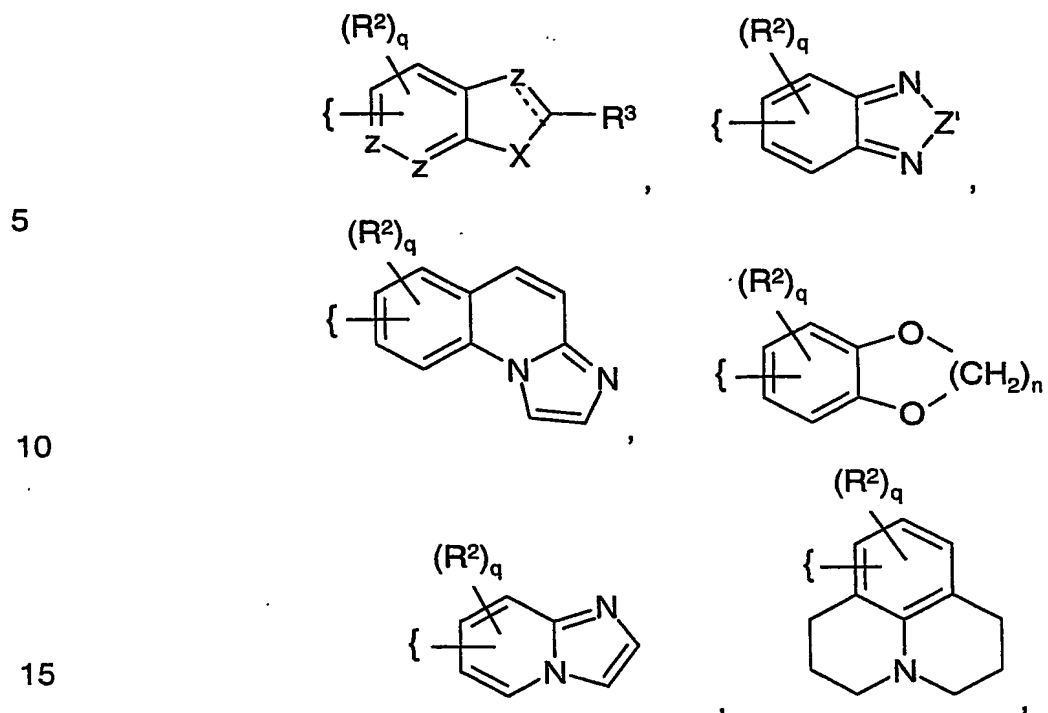
20

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. R^1 , gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

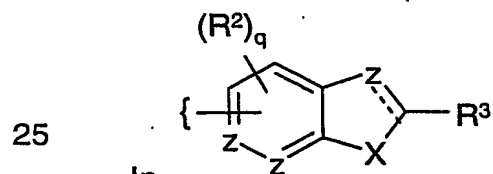
25 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R^1 , L, Y, m und p die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

30 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter
35 bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

- A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl. A bedeutet auch Cycloalkyl.
- 5 Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.
- R^1 bedeutet vorzugsweise A oder Hal, wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, 1,1,1-Trifluorethyl, Fluor oder Chlor; besonders bevorzugt ist Trifluormethyl, F oder Br.
- 10 $R^{1'}$ bedeutet vorzugsweise A oder Hal, wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, 1,1,1-Trifluorethyl, Fluor oder Brom; ganz besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Fluor oder Brom.
- 15 L bedeutet vorzugsweise O, S oder CH_2 , besonders bevorzugt O.
- R^2 bedeutet vorzugsweise A, z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl; COOA, wie z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl; oder $CONH_2$.
- 20 R^3 bedeutet vorzugsweise H, NH_2 oder COOA; wie z.B. Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl.
- 25 m bedeutet vorzugsweise 1, 2 oder 3.
p bedeutet vorzugsweise 0 oder 1.
q bedeutet vorzugsweise 0 oder 1.
- 30 In den Bedeutungen für Y
- 35



20 kann der oder die Reste R^2 sowie die Verknüpfungsbindung $\{-\}$ jede Position im bi- oder tricyclischen Ringsystem einnehmen, und ist nicht auf den Ring beschränkt, wie in den Formeln angegeben.



In $\{-\}$ bedeutet die Punktierung, daß hier entweder eine Einfach- oder eine Doppelbindung vorliegen kann.

30 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

35 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ig ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

5

in Ia R^1 A oder Hal,
m 1, 2 oder 3
bedeuten;

10

in Ib R^1 CF_3 , F oder Br,
m 1, 2 oder 3
bedeuten;

15

in Ic $R^{1'}$ Hal oder A,
p 0 oder 1
bedeuten;

20

in Id L O, S oder CH_2 ,
bedeutet;

25

in Ie R^2 A, COOA oder $CONH_2$,
q 0, 1 oder 2
bedeuten;

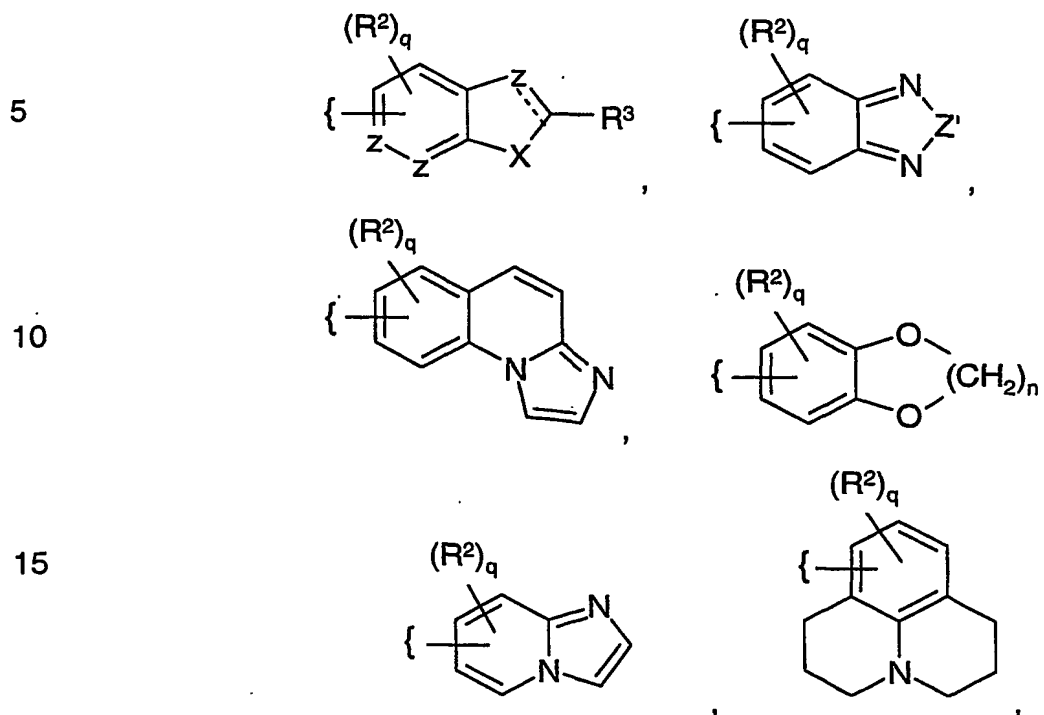
30

in If R^3 H, NH_2 oder COOA,
bedeutet;

35

in Ig R^1 A oder Hal,
m 1, 2 oder 3,
 $R^{1'}$ Hal oder A,
p 0 oder 1,
L O, S oder CH_2 ,

Y ein Heterocyclus ausgewählt aus der Liste



20

R^2	A, COOA oder CONH_2 ,
q	0, 1 oder 2,
R^3	H, NH_2 oder COOA,
n	1, 2 oder 3

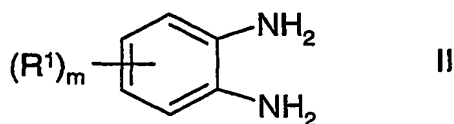
25 bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

35

eine Verbindung der Formel II

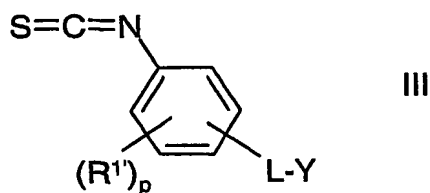


5

worin R^1 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

10



15

worin R^1 , L , Y und p die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

20

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für
30 die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

35

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den erfindungsgemäßen Verbindungen umsetzt.

5 Verbindungen der Formel I werden vorzugsweise erhalten, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in
10 Gegenwart eines Kupplungsreagenzes wie z.B. N,N'-Diisopropylcarbodiimid.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0°
15 und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie
20 Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol),
25 Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder
30 Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Ausgangsverbindungen sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so
35 können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Thioisocyanate der Formel III werden vorzugsweise aus den entsprechenden Anilinderivaten durch Umsetzung mit beispielsweise 1,1'-thiocarbonyldiimidazol.

- 5 Eine Base der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für
10 diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure,
15 Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure,
20 Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure,
25 Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden.
- 30 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem
35 festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gege-

benenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

5 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

10 Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 15 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro 20 Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen 25 Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

30 Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, 35 intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der

Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

5 An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen
10 dargereicht werden.

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie
15 z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise
20 Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben
25 beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein
30 Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

35 Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch

eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus

einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

5

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nichttoxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

10
15
20

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

30
35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die
5 Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die
10 Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische
20 Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)
25 allgemein beschrieben.

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen,
30 Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff
35 entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer

Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

5 Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

10 An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

15 An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von
20 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder
25 Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

30 An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

35 An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

5 Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen
Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektions-
lösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die
die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden
Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige
sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten
10 können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfach-
dosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht
und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so
daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für
Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist.
15 Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können
aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

20 Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders
erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug
auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können
beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen
Geschmacksstoffe enthalten.

25 Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden
Erfindung hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem
Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der
Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der
Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von
30 dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirk-
same Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung
von neoplastischem Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im
allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des
35 Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1
bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren

erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

5 VERWENDUNG

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung von tyrosinkinasebedingten Krankheiten. Zu diesen
10 Krankheiten zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung (oder Angiogenese), die das Wachstum fester Tumoren fördert, die Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung
15 (Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur
20 Behandlung oder Vorbeugung von Krebs. Bevorzugte Karzinome für die Behandlung stammen aus der Gruppe Hirnkarzinom, Urogenitaltraktkarzinom, Karzinom des lymphatischen Systems, Magenkarzinom, Kehlkopfkarzinom und Lungenkarzinom. Eine weitere Gruppe bevorzugter
25 Krebsformen sind Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom.

Ebensfalls umfasst ist die Verwendung der erfindungsgemäßen
30 Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist.

Eine derartige Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist, ist eine Augenkrankheit, wie Retina-Vaskularisierung, diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen.

5 Die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung. Zu solchen Entzündungskrankheiten zählen zum Beispiel
10 rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis, Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion und dergleichen.

Ebenfalls umfasst ist die Verwendung derverbindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer tyrosinkinasebedingten Krankheit bzw. eines tyrosinkinasebedingten Leidens bei einem Säugetier, wobei man diesem
15 Verfahren einem kranken Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht. Die therapeutische Menge hängt von der
20 jeweiligen Krankheit ab und kann vom Fachmann ohne allen großen Aufwand bestimmt werden.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur
25 Behandlung oder Vorbeugung von Retina-Vaskularisierung.

Verfahren zur Behandlung oder Vorbeugung von Augenkrankheiten wie diabetischer Retinopathie und altersbedingter Makula-Degeneration sind
30 ebenfalls ein Bestandteil der Erfindung. Die Verwendung zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten wie rheumatoider Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis und Spät-Typen der Überempfindlichkeitsreaktion, sowie die Behandlung oder Vorbeugung von Knochen-
35 Pathologien aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung.

Der Ausdruck „tyrosinkinasebedingte Krankheiten oder Leiden“ bezieht sich auf pathologische Zustände, die von der Aktivität einer oder mehrerer Tyrosinkinasen abhängig sind. Die Tyrosinkinasen sind entweder direkt oder indirekt an den Signaltransduktionswegen verschiedener Zellaktivitäten, darunter Proliferation, Adhäsion und Migration sowie Differenzierung beteiligt. Zu den Krankheiten, die mit Tyrosinkinaseaktivität assoziiert sind, zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung, die das Wachstum fester Tumore fördert, Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung (Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 können an Patienten zur Behandlung von Krebs verabreicht werden. Die vorliegenden Verbindungen hemmen die Tumorangiogenese und beeinflussen so das Wachstum von Tumoren (J. Rak et al. *Cancer Research*, 55:4575-4580, 1995). Die angiogenesehemmenden Eigenschaften der vorliegenden Verbindungen nach Anspruch 1 eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Formen von Blindheit, die mit Retina-Gefäßneubildung in Zusammenhang stehen.

Die Verbindungen nach Anspruch 1 eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Knochen-Pathologien wie Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis, die auch unter der Bezeichnung onkogene Osteomalazie bekannt ist (Hasegawa et al., *Skeletal Radiol.* 28, S.41-45, 1999; Gerber et al., *Nature Medicine*, Bd. 5, Nr. 6, S.623-628, Juni 1999). Da der VEGF durch den in reifen Osteoklasten exprimierten KDR/Flk-1 direkt die osteoklastische Knochenresorption fördert (FEBS Let. 473:161-164 (2000); *Endocrinology*, 141:1667 (2000)), eignen sich die vorliegenden Verbindungen auch zur Behandlung und Vorbeugung von Leiden, die mit Knochenresorption in Zusammenhang stehen, wie Osteoporose und Morbus Paget.

Die Verbindungen können dadurch, dass sie zerebrale Ödeme, Gewebeschädigung und ischämiebedingte Reperfusionsverletzungen reduzieren, auch zur Verringerung oder Vorbeugung von Gewebeschäden, die nach zerebralen ischämischen Ereignissen wie Gehirnschlag auftreten, verwendet werden (*Drug News Perspect* 11:265-270 (1998); *J. Clin. Invest.* 104:1613-1620 (1999)).

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

Bevorzugt sind hierbei Kinasen ausgewählt aus der Gruppe der Tyrosinkinasen und Raf-Kinasen.

Vorzugsweise handelt es sich bei den Tyrosinkinasen um TIE-2.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der Tyrosinkinasen durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung von TIE-2 durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden. Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung einer Krankheit, wobei die Krankheit ein fester Tumor ist.

Der feste Tumor ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Gehirntumor, Tumor des Urogenitaltrakts, Tumor des lymphatischen Systems, Magentumor, Kehlkopftumor und Lungentumor.

5 Der feste Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom.

10 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung einer Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist.

15 Vorzugsweise handelt es sich bei der Krankheit um eine Augenkrankheit.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung zur Behandlung von Retina-Vaskularisierung, diabetischer Retinopathie, altersbedingter
20 Makula-Degeneration und/oder Entzündungskrankheiten.

Die Entzündungskrankheit ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis und Spät-Typ
25 der Überempfindlichkeitsreaktion stammt.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Knochen-Pathologien, wobei
30 die Knochenpathologie aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis stammt.

Die Verbindungen nach Anspruch 1 eignen sich zur Herstellung eines
35 Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Raf-Kinasen verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden, wobei die Raf-Kinase aus der Gruppe bestehend aus A-Raf, B-Raf und Raf-1 ausgewählt wird.

Bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung von Erkrankungen, vorzugsweise aus der Gruppe der hyperproliferativen und nicht hyperproliferativen Erkrankungen.

5 Hierbei handelt es sich um Krebserkrankungen oder nicht krebsartige Erkrankungen.

Die nicht krebsartigen Erkrankungen sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartiger Prostatahyperplasie, immunologischer Krankheiten, 10 Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten.

Die krebsartigen Erkrankungen sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, 15 Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischem Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphom, chronischer Leukämie und akuter Leukämie.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch gemeinsam mit anderen gut bekannten Therapeutika, die aufgrund ihrer jeweiligen Eignung für das behandelte Leiden ausgewählt werden, verabreicht werden. So wären zum Beispiel bei Knochenleiden Kombinationen 25 günstig, die antiresorptiv wirkende Bisphosphonate, wie Alendronat und Risedronat, Integrinblocker (wie sie weiter unten definiert werden), wie $\alpha\text{v}\beta 3$ -Antagonisten, bei der Hormontherapie verwendete konjugierte Östrogene wie Prempro®, Premarin® und Endometrion®; selektive 30 Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) wie Raloxifen, Droloxifen, CP-336,156 (Pfizer) und Lasofoxifen, Kathepsin-K-Hemmer und ATP-Protonenpumpenhemmer enthalten.

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich auch zur Kombination mit bekannten Antikrebsmitteln. Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen 35 die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative

Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere Angiogenesehemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie. Die synergistischen Wirkungen der Hemmung des VEGF in Kombination mit Radiotherapie sind in der Fachwelt beschrieben worden (siehe WO 00/61186).

„Östrogenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen, LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidiny)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

„Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5 α -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

„Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure, α -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

„Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrose-

faktoren, interkalierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

5 Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertenef, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-
10 methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisantren, Mitoxantron, Pirarubicin,
15 Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridiny-4-methylsulfonyl-daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesin-sulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincal leukoblastin, Docetaxol, Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin,
25 RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258 und BMS188797.

30 Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyr azolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-
35 dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid,

Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylendioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethylamino)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabin-ocfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-mannoheptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinasidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Fluorouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yllessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehydthiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten

Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der erfindungs-
gemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von Krankheiten, wobei die Krankheit durch gestörte
Angiogenese gekennzeichnet ist. Bei der Krankheit handelt es sich
vorzugsweise um Krebserkrankungen.

10 Die gestörte Angiogenese resultiert vorzugsweise aus einer gestörten
VEGFR-1- , VEGFR-2- und/oder VEGFR-3-Aktivität.

Besonders bevorzugt ist daher auch die Verwendung der erfindungs-
gemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur
15 Inhibierung der VEGFR-2-Aktivität.

ASSAYS

Die in den Beispielen beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen
20 wurden in den unten beschriebenen Assays geprüft, und es wurde
gefunden, dass sie eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere
Assays sind aus der Literatur bekannt und könnten vom Fachmann leicht
durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197;
25 Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.*
18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J.*
Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

VEGF-Rezeptorkinase-Assay

Die VEGF-Rezeptorkinaseaktivität wird durch Einbau von radioaktiv mar-
30 kiertem Phosphat in 4:1 Polyglutaminsäure/Tyrosin-Substrat (pEY) be-
stimmt. Das phosphorylierte pEY-Produkt wird auf einer Filtermembran
festgehalten, und der Einbau des radioaktiv markierten Phosphats wird
durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt.

35

MATERIALIEN

VEGF-Rezeptorkinase

Die intrazelluläre-Tyrosinkinase-Domänen des menschlichen KDR (Terman, B. I. et al. Oncogene (1991) Bd. 6, S. 1677-1683.) und Flt-1 (Shibuya, M. et al. Oncogene (1990) Bd. 5, S. 519-524) wurden als Glutathion-S-transferase (GST)-Genfusionsproteine kloniert. Dies geschah durch Klonieren der Zytoplasma-Domäne der KDR-Kinase als leserastergerechte Fusion am Carboxy-Terminus des GST-Gens. Die löslichen rekombinanten GST-Kinasedomäne-Fusionsproteine würden in *Spodoptera frugiperda* (Sf21) Insektenzellen (Invitrogen) unter Verwendung eines Baculovirus-Expressionsvektors (pAcG2T, Pharmingen) exprimiert.

Lysepuffer

50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0,5% Triton X-100, 10% Glycerin, je 10 mg/ml Leupeptin, Pepstatin und Aprotinin sowie 1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid (alle von Sigma).

Waschpuffer

50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0.05% Triton X-100, 10% Glycerin, je 10 mg/ml Leupeptin, Pepstatin und Aprotinin sowie 1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid.

Dialysepuffer

50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0.05% Triton X-100, 50% Glycerin, je 10 mg/ml Leupeptin, Pepstatin und Aprotinin sowie 1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid.

10x Reaktionspuffer

200 mM Tris, pH 7,4, 1,0 M NaCl, 50 mM MnCl₂, 10 mM DTT und 5 mg/ml Rinderserumalbumin [bovine serum albumin = BSA] (Sigma).

Enzymverdünnungspuffer

50 mM Tris, pH 7,4, 0,1 M NaCl, 1 mM DTT, 10% Glycerin, 100 mg/ml BSA.

10x Substrat

750 µg/ml Poly(glutaminsäure/Tyrosin; 4:1) (Sigma).

Stopp-Lösung

30% Trichloressigsäure, 0,2 M Natriumpyrophosphat (beide von Fisher).

Waschlösung

5

15% Trichloressigsäure, 0,2 M Natriumpyrophosphat.

Filterplatten

Millipore #MAFC NOB, GF/C 96-Well-Glasfaserplatte.

Verfahren A – Proteinaufreinigung

10

1. Die Sf21-Zellen wurden mit dem rekombinanten Virus bei einer m.o.i. (Multiplizität der Infektion) von 5 Viruspartikeln/Zelle infiziert und 48 Stunden lang bei 27°C gezüchtet.

15

2. Alle Schritte wurden bei 4°C durchgeführt. Die infizierten Zellen wurden durch Zentrifugieren bei 1000×g geerntet und 30 Minuten bei 4°C mit 1/10 Volumen Lysepuffer lysiert und anschließend 1 Stunde lang bei 100.000×g zentrifugiert. Der Überstand wurde dann über eine mit Lysepuffer äquilibrierte Glutathion-Sepharose-Säure (Pharmacia) gegeben und mit 5 Volumina des gleichen Puffers und anschließend 5 Volumina Waschpuffer gewaschen. Das rekombinante GST-KDR-Protein wurde mit Waschpuffer/10 mM reduziertem Glutathion (Sigma) eluiert und gegen Dialysepuffer dialysiert.

20

Verfahren B – VEGF-Rezeptorkinase-Assay

25

1. Assay mit 5 µl Hemmstoff oder Kontrolle in 50% DMSO versetzen.

2. Mit 35 µl Reaktionsmischung, die 5 µl 10× Reaktionspuffer, 5 µl 25 mM ATP/10 µCi [³³P]ATP (Amersham) und 5 µl 10× Substrat enthält, versetzen.

30

3. Reaktion durch Zugabe von 10 µl KDR (25 nM) in Enzymverdünnungspuffer starten.

4. Mischen und 15 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubieren.

5. Reaktion durch Zugabe von 50 µl Stopp-Lösung stoppen.

35

6. 15 Minuten lang bei 4°C inkubieren.

7. 90-µl-Aliquot auf Filterplatte überführen.

8. Absaugen und 3 Mal mit Waschlösung waschen.

9. 30 µl Szintillations-Cocktail zugeben, Platte verschließen und in einem Szintillations-Zähler Typ Wallac Microbeta zählen.

Mitogenese-Assay an menschlichen Nabelschnurvenenendothelzellen

5 Die Expression von VEGF-Rezeptoren, die mitogene Reaktionen auf den Wachstumsfaktor vermitteln, ist größtenteils auf Gefäßendothelzellen beschränkt. Kultivierte menschliche Nabelschnurvenenendothelzellen (HUVECs) proliferieren als Reaktion auf Behandlung mit VEGF und können als Assaysystem zur quantitativen Bestimmung der Auswirkungen von KDR-Kinasehemmern auf die Stimulation des VEGF verwendet werden. In dem beschriebenen Assay werden Einzelzellschichten von HUVECs im Ruhezustand 2 Stunden vor der Zugabe von VEGF oder „basic fibroblast growth factor“ (bFGF) mit dem Konstituens oder der 10 Testverbindung behandelt. Die mitogene Reaktion auf VEGF oder bFGF wird durch Messung des Einbaus von [³H]Thymidin in die Zell-DNA bestimmt.

Materialien

20 HUVECs

Als Primärkulturisolate tiefgefrorene HUVECs werden von Clonetics Corp bezogen. Die Zellen werden im Endothel-Wachstumsmedium (Endothelial Growth Medium = EGM; Clonetics) erhalten und in der 3. – 7. Passage für 25 die Mitogenitätsassays verwendet.

Kulturplatten

NUNCCLON 96-Well-Polystyrol-Gewebekulturplattten (NUNC #167008).

Assay-Medium

30 Nach Dulbecco modifiziertes Eagle-Medium mit 1 g/ml Glucose (DMEM mit niedrigem Glucosegehalt; Mediatech) plus 10% (v/v) fötales Rinderserum (Clonetics).

Testverbindungen

35 Mit den Arbeitsstammlösungen der Testverbindungen wird mit 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) solange eine Reihenverdünnung durchgeführt, bis ihre Konzentrationen um das 400-fache höher als die gewünschte End-

konzentration sind. Die letzten Verdünnungen (Konzentration 1×) werden unmittelbar vor Zugabe zu den Zellen mit Assay-Medium hergestellt.

10× Wachstumsfaktoren

5 Lösungen des menschlichen VEGF 165 (500 ng/ml; R&D Systems) und bFGF (10 ng/ml; R&D Systems) werden mit Assay-Medium hergestellt.

10× [³H]-Thymidin

[Methyl-³H]-Thymidin (20 Ci/mmol; Dupont-NEN) wird mit DMEM-Medium mit niedrigem Glucosegehalt auf 80 µCi/ml verdünnt.

10 Zellwaschmedium

Hank's balanced salt solution (Mediatech) mit 1 mg/ml Rinderserumalbumin (Boehringer-Mannheim).

Zell-Lyse-Lösung

15 1 N NaOH, 2% (w/v) Na₂CO₃.

Verfahren 1

In EGM gehaltene HUVEC-Einzelschichten werden durch Trypsinbehandlung geerntet und in einer Dichte von 4000 Zellen pro 100 µl Assay-Medium pro Nüpfchen in 96-Well-Platten überimpft. Das Wachstum der Zellen wird 24 Stunden bei 37°C in einer 5% CO₂ enthaltenden feuchten Atmosphäre gestoppt.

Verfahren 2

25 Das Wachstumsstoppmedium wird durch 100 µl Assay-Medium ersetzt, das entweder das Konstituens (0,25% [v/v] DMSO) oder die erwünschte Endkonzentration der Testverbindung enthält. Alle Bestimmungen werden in dreifacher Wiederholung durchgeführt. Die Zellen werden dann 2 Stunden bei 37°C/5% CO₂ inkubiert, so dass die Testverbindungen in die Zellen eindringen können.

30 Verfahren 3

Nach 2-stündiger Vorbehandlung werden die Zellen durch Zugabe von 10 µl Assay-Medium, 10× VEGF-Lösung oder 10× bFGF-Lösung pro Nüpfchen stimuliert. Die Zellen werden dann bei 37°C/5% CO₂ inkubiert.

35 Verfahren 4

Nach 24 Stunden in Anwesenheit der Wachstumsfaktoren wird mit $10\times$ [^3H]-Thymidin (10 $\mu\text{l/well}$) versetzt.

Verfahren 5

5
Drei Tage nach dem Versetzen mit [^3H]-Thymidin wird das Medium abgesaugt und die Zellen werden zweimal mit Zellwaschmedium gewaschen (400 $\mu\text{l/well}$, anschließend 200 $\mu\text{l/well}$). Die gewaschenen, adhären-
10
ten Zellen werden dann durch Zugabe von Zell-Lyse-Lösung (100 $\mu\text{l/well}$) und 30-minutiges Erwärmen auf 37°C solubilisiert. Die Zell-Lysate werden in 7-ml-Szintillationsröhrchen aus Glas, die 150 μl Wasser enthalten, überführt. Man versetzt mit dem Szintillations-Cocktail (5 ml/Röhrchen), und die mit den Zellen assoziierte Radioaktivität wird flüssigkeitsszintillationsspektroskopisch bestimmt.

15
Gemäß diesen Assays stellen die Verbindungen der Formel I VEGF-Hemmer dar und eignen sich daher zur Hemmung der Angiogenese, wie bei der Behandlung von Augenkrankheiten, z.B. diabetischer Retinopathie, und zur Behandlung von Karzinomen, z.B. festen Tumoren. Die vorliegenden Verbindungen hemmen die VEGF-stimulierte Mitogenese
20
von kultivierten menschlichen Gefäßendothelzellen mit HK50 -Werten von 0,01-5,0 μM . Diese Verbindungen sind im Vergleich zu verwandten Tyrosinkinasen (z.B. FGFR1 sowie Src-Familie; zur Beziehung zwischen Src-Kinasen und VEGFR-Kinasen siehe Eliceiri et al., Molecular Cell, Bd.
25
4, S.915-924, Dezember 1999) auch selektiv.

Die **TIE-2**-Tests können z.B. analog der in WO 02/44156 angegebenen Methoden durchgeführt werden.

30
Der Assay bestimmt die inhibierende Aktivität der zu testenden Substanzen bei der Phosphorylierung des Substrats Poly(Glu, Tyr) durch Tie-2-Kinase in Gegenwart von radioaktivem ^{33}P -ATP. Das phosphorylierte Substrat bindet während der Inkubationszeit an die Oberfläche einer
35
"flashplate"-Mikrotiterplatte. Nach Entfernen der Reaktionsmischung wird mehrmals gewaschen und anschließend die Radioaktivität an der Oberfläche der Mikrotiterplatte gemessen. Ein inhibierender Effekt der zu

messenden Substanzen hat eine geringere Radioaktivität, verglichen mit einer ungestörten enzymatischen Reaktion, zur Folge.

5

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

10

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

15

FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$

Beispiel 1

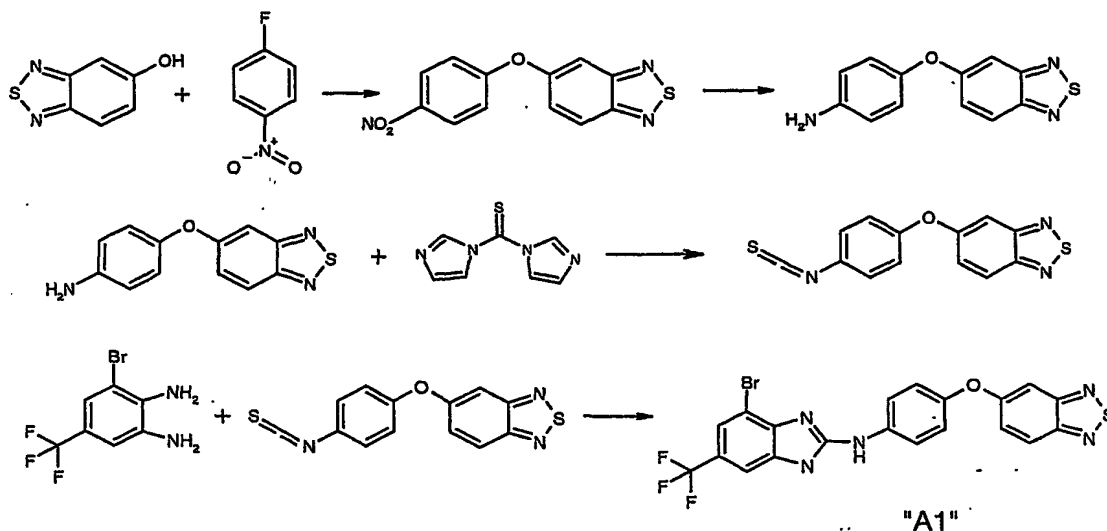
20

Die Herstellung von [4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-phenyl]-(4-brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin ("A1") erfolgt analog nachstehendem Schema:

25

30

35



15 1.1 Herstellung von 4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-phenylamin
("A2") :

1.8 g Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ol und 1.3 ml 4-Fluornitrobenzol werden in
25 ml DMF gelöst und 3.9 g Cäsiumcarbonat hinzugegeben. Das
20 Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 85 C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Gemisch mit Wasser versetzt und mit
Essigester extrahiert. Die gesammelten organischen Phase werden mit
25 wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Der
Rückstand wird mit Diethylether verrieben. Man erhält 2.8 g von 5-(4-Nitro-
phenoxy)-benzo[1,2,5]thiadiazol; Rf (CH₂Cl₂) 0.65; EI-MS (M+H)⁺ 274.

Die Nitro-Verbindung wird mit Raney-Nickel zur gewünschten Verbindung
hydriert. Nach Chromatographie mit Petrolether/Essigester erhält man 1.3
30 g "A2"; Rf (Petrolether/Essigester 1/1) 0,75, EI-MS (M+H)⁺ 244.

1.2 400 mg "A2" und 352 mg 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol werden in 40
35 ml Dichlormethan gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen und der Rückstand mit Methanol verrieben. Die Festsubstanz wird abgesaugt. Man erhält 421 mg des gewünschten Thioisocyanates (Rf CH₂Cl₂ 0.67).

- 5 1.3 Zur weiteren Umsetzung werden 89 mg 1-Brom-2,3-diamino-5-trifluormethyl-benzol in 0.4 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend wird eine Lösung von 100 mg des hergestellten Thioisocyanates in 0.4 ml Dichlormethan und 0.05 ml N,N'-Diisopropylcarbodiimid in 0.3 ml
10 Dichlormethan nacheinander zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter leichtem Erwärmen gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel einrotiert und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel-Chromatographie Petrolether/Essigester 8:2).
15

Man erhält 60 mg "A1"; Rf (Petrolether/Essigester 1:1) 0.51; EI-MS (M+H)⁺ 508.

Zur Aufreinigung kann eine präparative HPLC mit den folgenden Bedingungen verwendet werden:
20

Säule: RP 18 (7 µm) Lichrosorb 250x25

Fließmittel: A: 98 H₂O, 2 CH₃CN, 0,1%TFA

B: 10 H₂O, 90 CH₃CN, 0,1%TFA

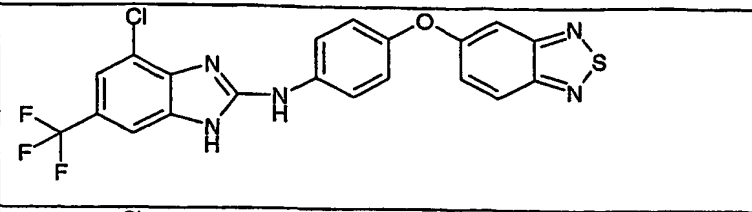
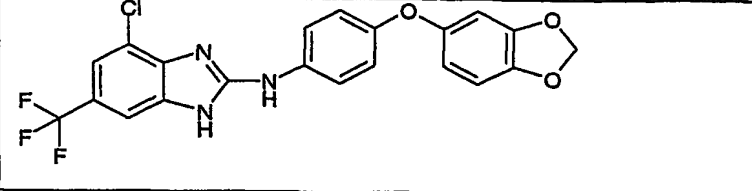
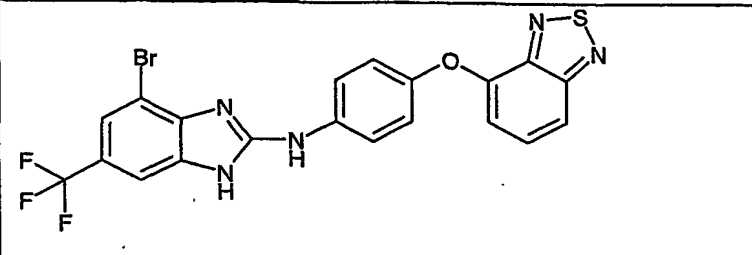
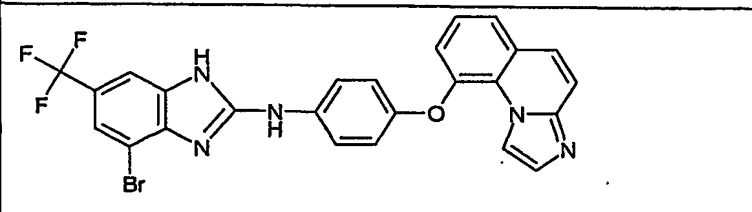
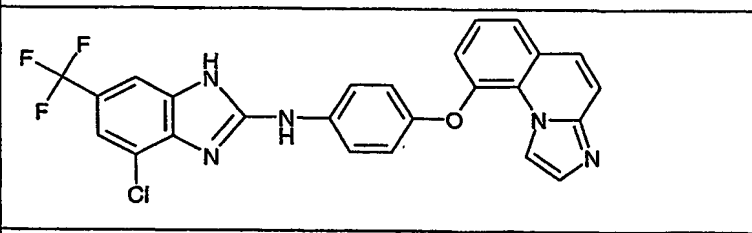
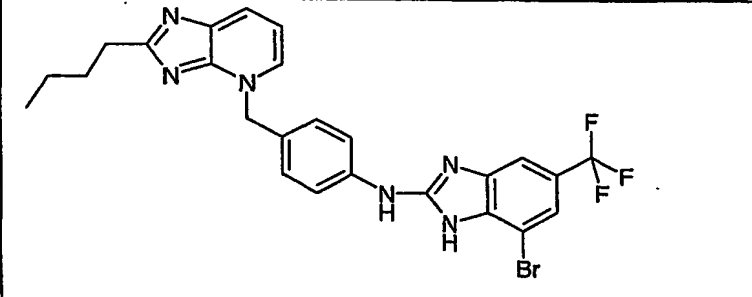
25 UV: 225NM; Fluß: 10ml/min.

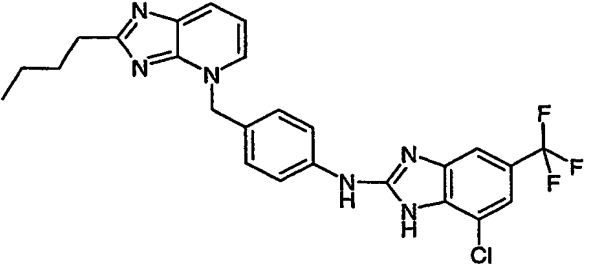
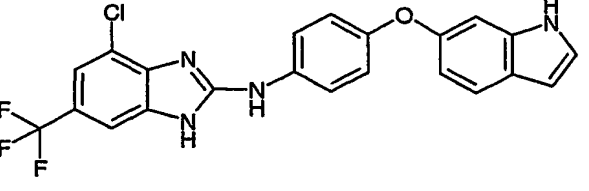
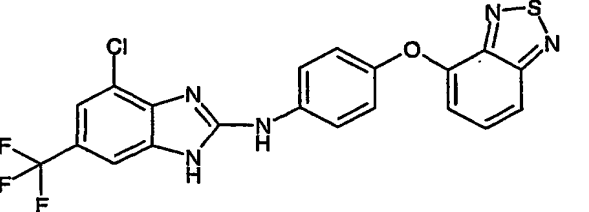
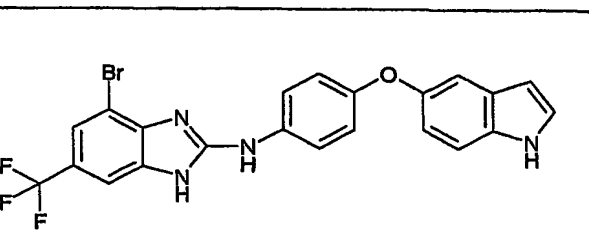
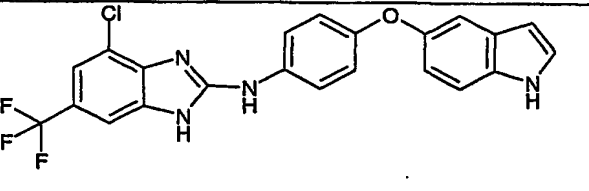
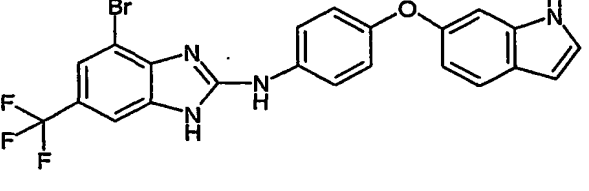
Analog erhält man nachstehende Verbindungen durch Umsetzung des aromatischen Diamins mit dem entsprechenden Thioisocyanat:

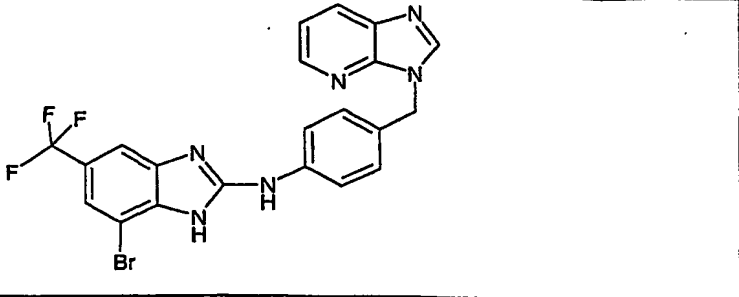
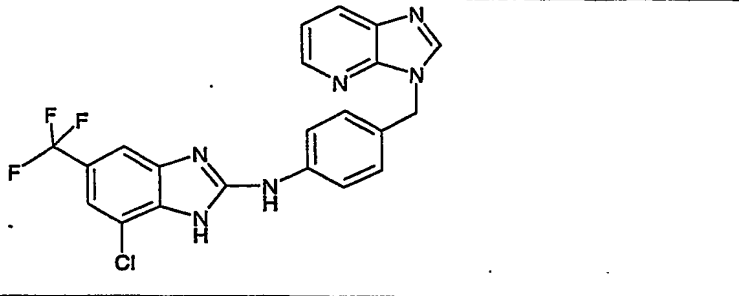
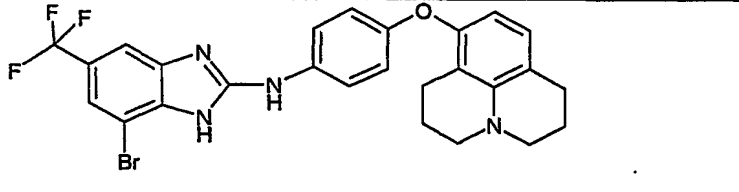
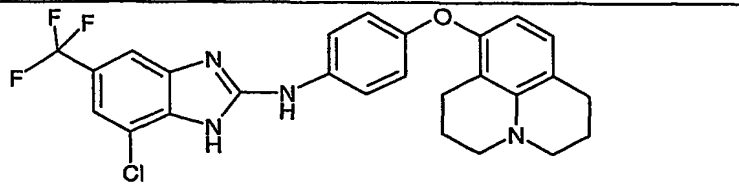
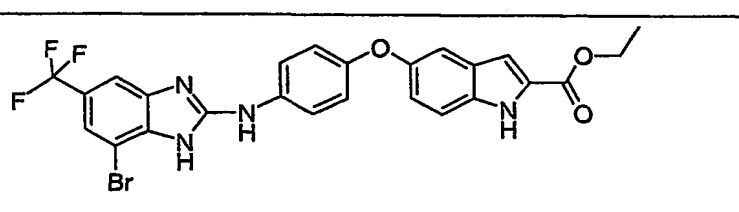
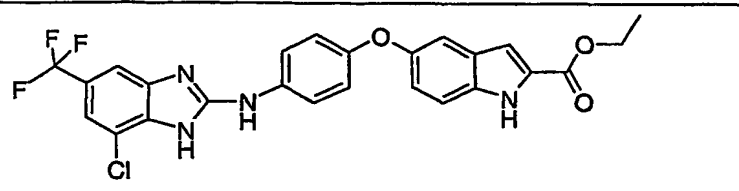
30

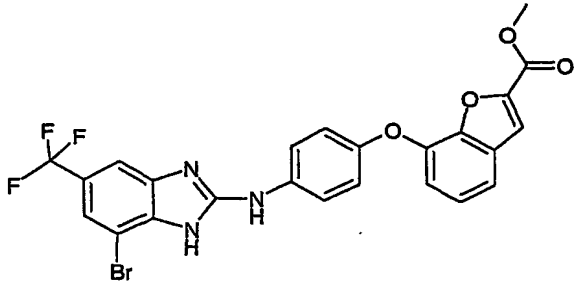
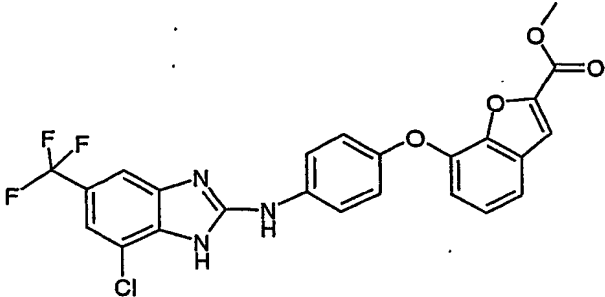
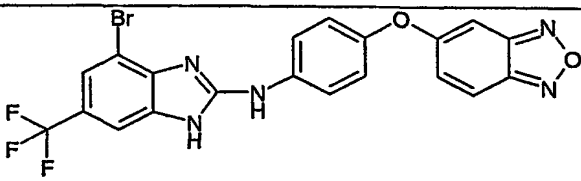
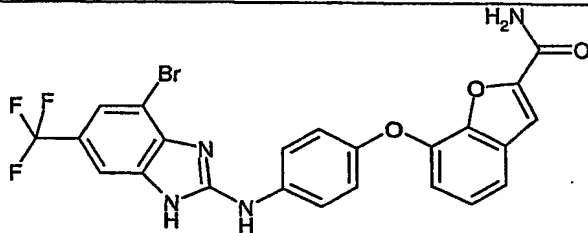
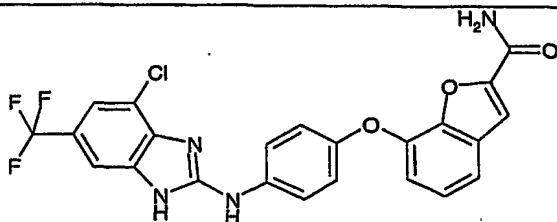
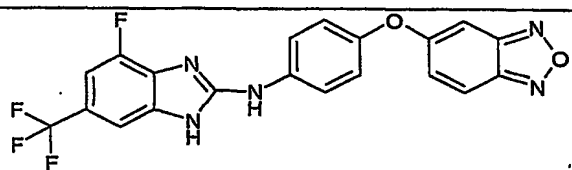
Struktur	Nr.	MW	EI-MS (M+H) ⁺ oder HPLC- MS

35

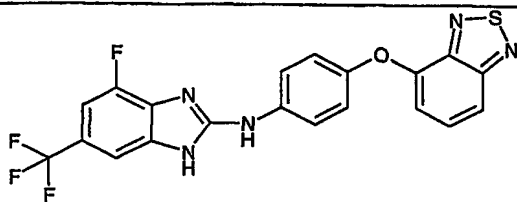
5		2	461.9	464
10		3	447.8	449
15		4	506.3	507
20		5	538.3	539*
25		6	493.9	494*
30		7	534.4	544*

5		8	498.9	500*
10		9	442.8	443*
15		10	461.9	463*
20		11	487.3	488
25		12	442.8	444
30		13	487.3	488

5		14	487.3	488*
10		15	442.8	445
15		16	543.4	545
20		17	498.9	501
25		18	559.3	560
30		19	514.9	516

5		20	546.3	547*
10		21	501.9	503*
15		22	490.2	491
20		23	531.3	531*
25		24	486.8	487*
30		25	429.3	430

5

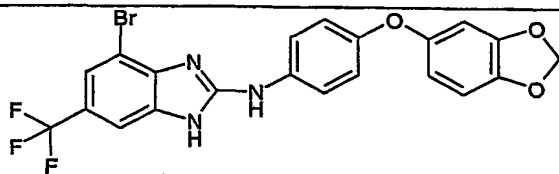


26

445.4

446

10

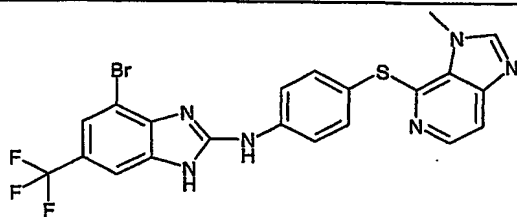


27

492.3

493*

15

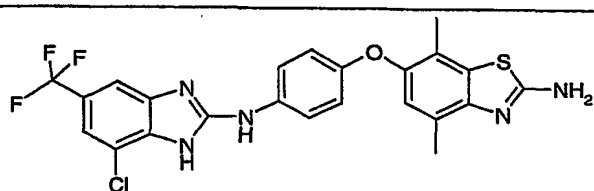


28

519.3

520

20

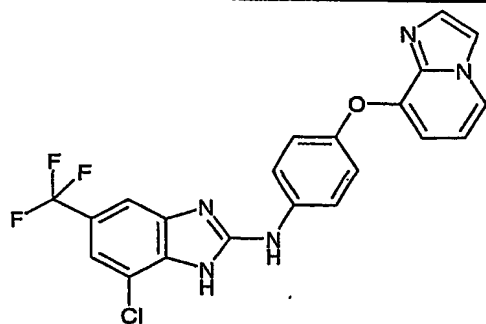


29

503.9

504

25

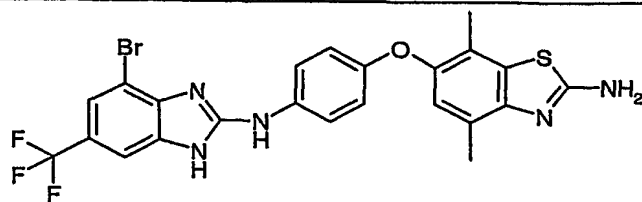


30

443.8

444

30

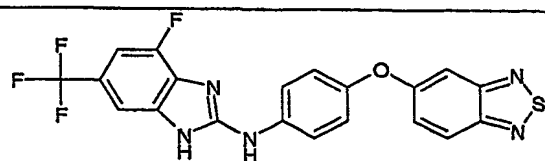


31

548.4

549

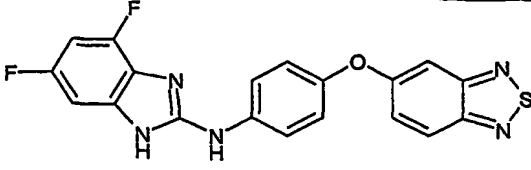
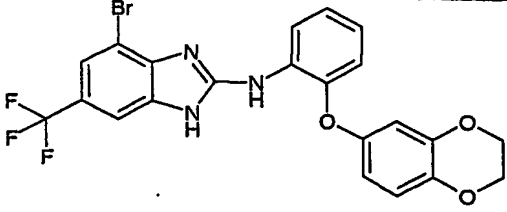
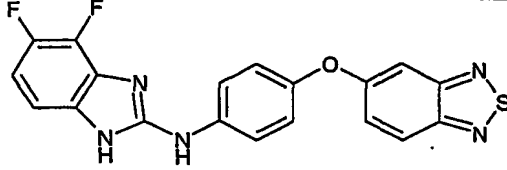
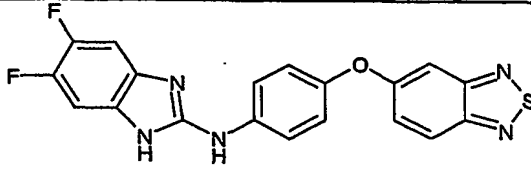
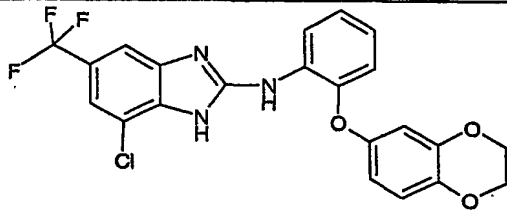
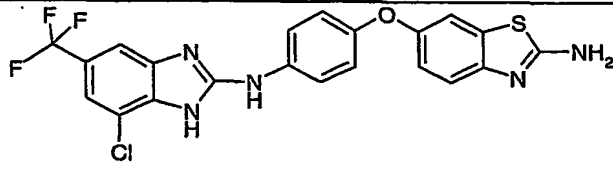
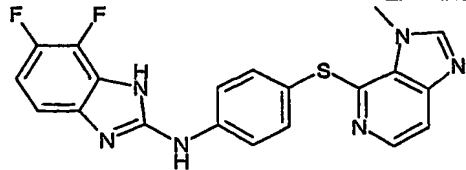
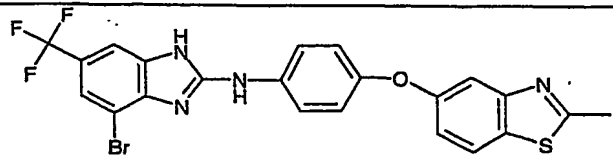
35

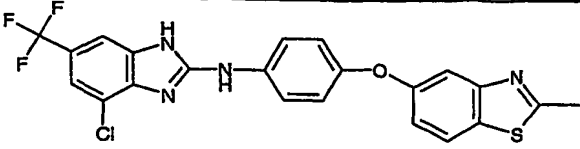
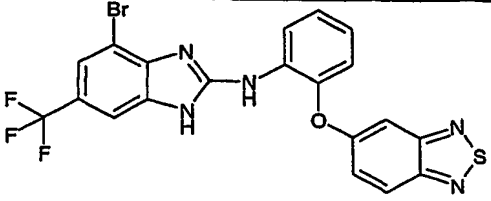
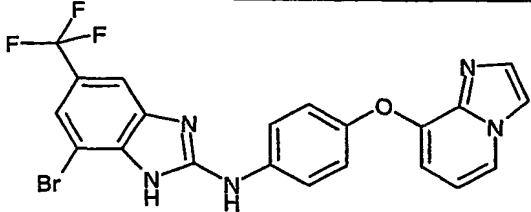
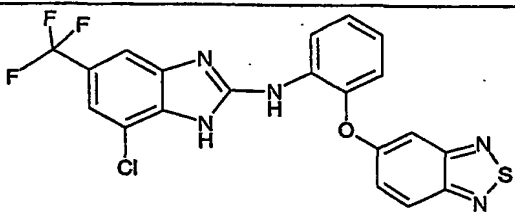
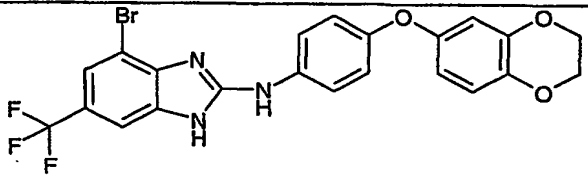
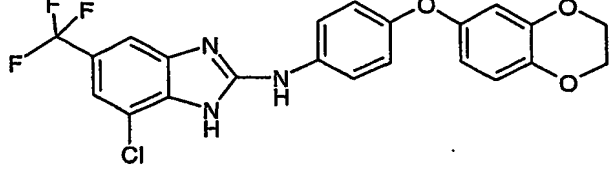
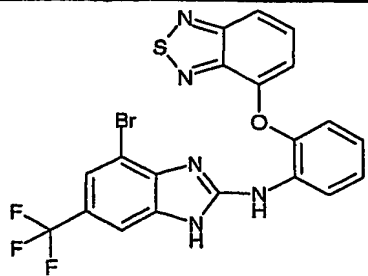


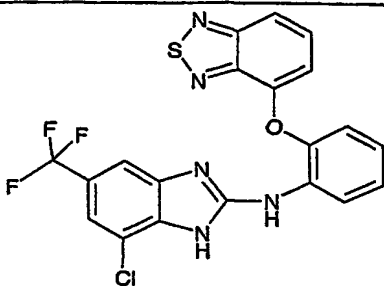
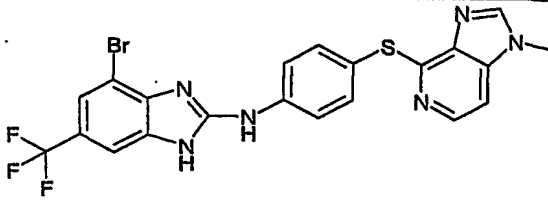
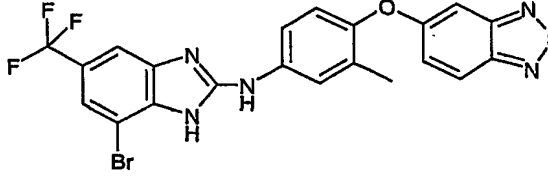
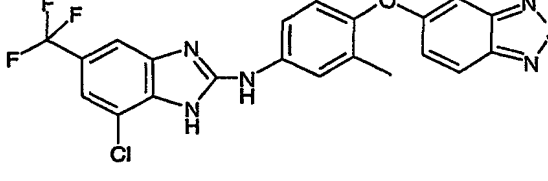
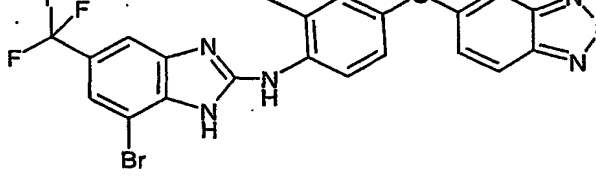
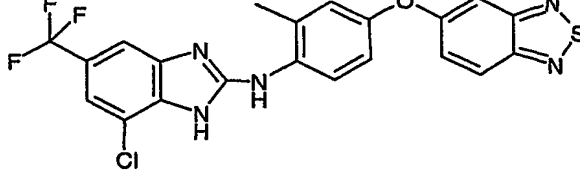
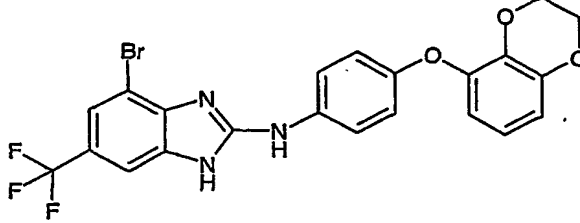
32

445.4

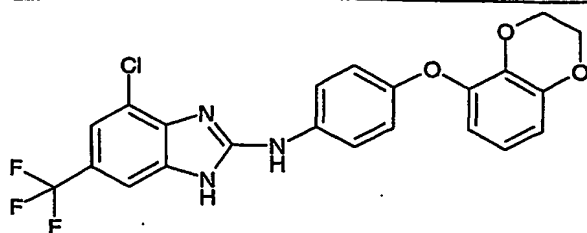
446

		33	395.4	396
5		34	506.3	507
10		35	395.4	396
15		36	395.4	396
20		37	461.8	462
25		38	475.9	476
30		39	408.4	409
35		40	519.3	520

		41	474.9	475
5		42	506.3	507
10		43	488.3	488
15		44	461.9	462
20		45	506.3	507
25		46	461.8	462
30		47	506.3	507
35				

5		48	461.9	462
10		49	519.3	520
15		50	520.3	521
20		51	475.9	478
25		52	520.3	521
30		53	475.9	477
35		54	506.3	507

5

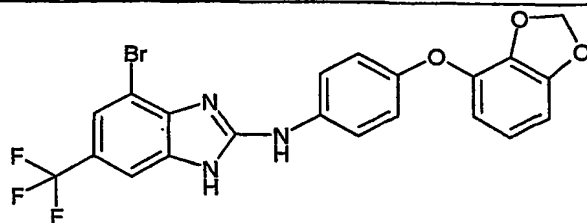


55

461.8

463

10

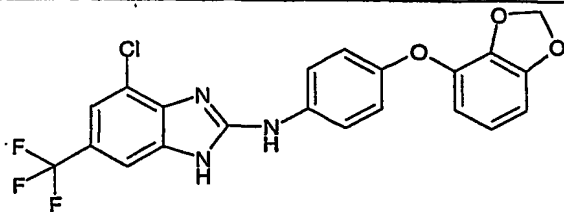


56

492.3

493

15

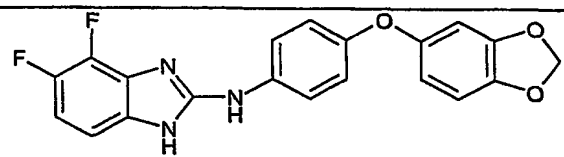


57

447.8

449

20

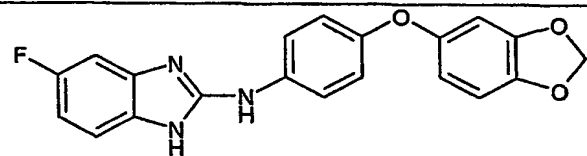


58

381.3

382

25

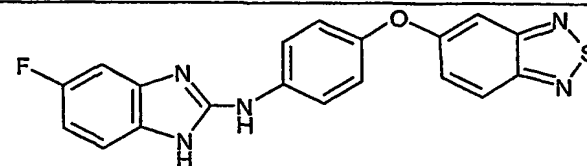


59

363.4

364

30



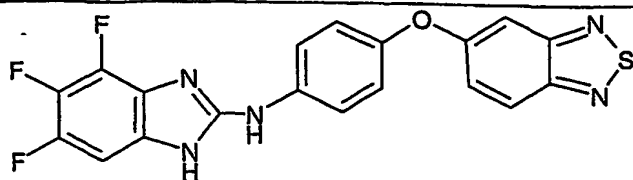
61

377.4

378

35

5

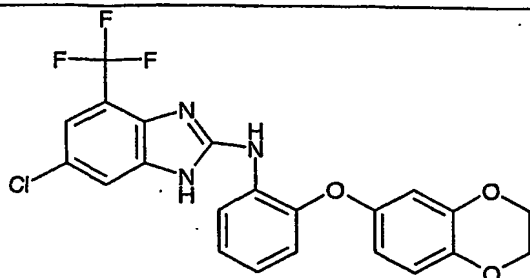


62

413.4

414

10

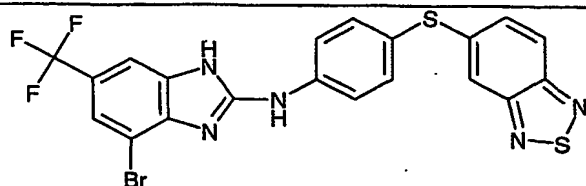


63

461.8

463

15

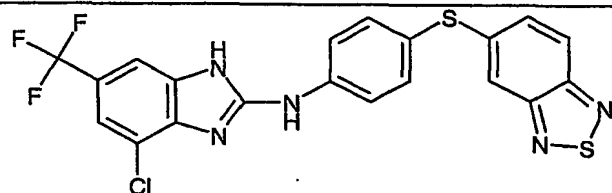


64

522.4

523

20

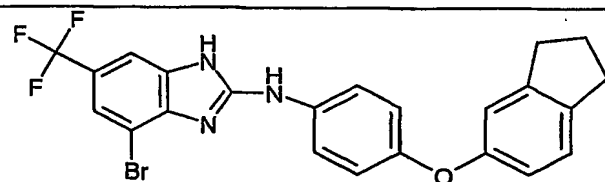


65

477.9

479

25

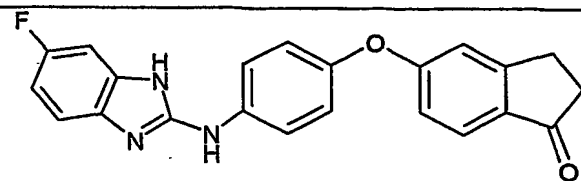


66

488.3

489

30

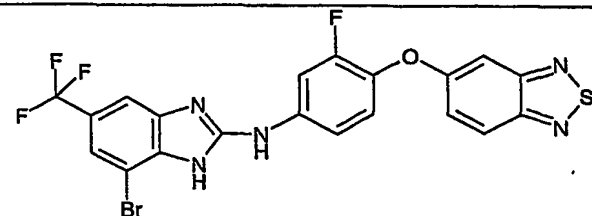


67

373.4

374

35

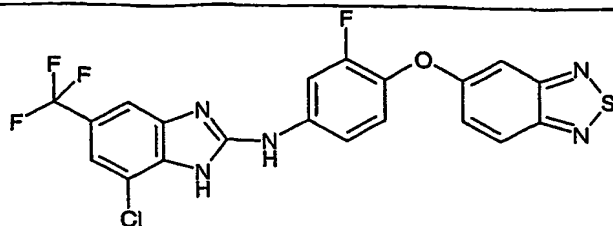


68

524.3

525

5

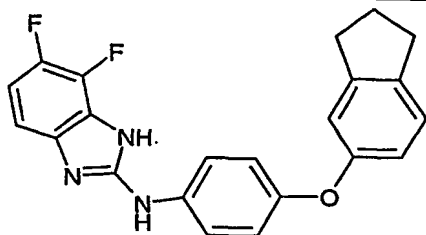


69

479.8

480

10

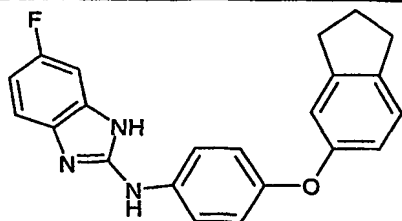


70

377.4

378

15

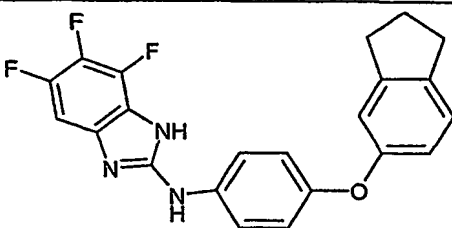


71

359.4

360

20

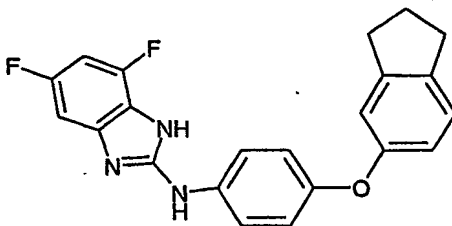


72

395.4

396

25

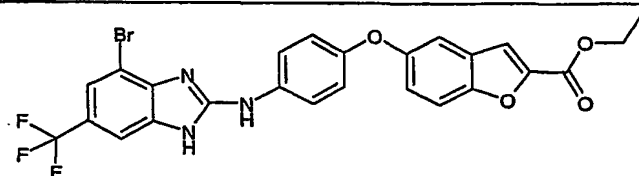


73

377.4

378

30

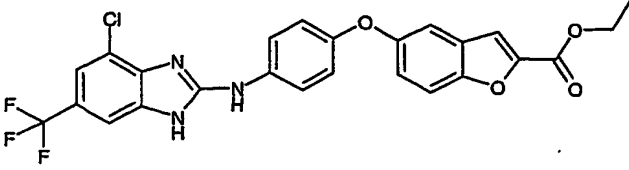


74

560.3

562

35

	75	515.9	516
---	----	-------	-----

5

* ESI-MS

10 Pharmakologische Testergebnisse

Nr.	Inhibierung von TIE-2 IC ₅₀ (mol/l)	Inhibierung von RAF IC ₅₀ ()
"A1"	2.2E-07	
2	2.5E-07	
38	3.2E-07	
31	3.9E-07	

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

5

Beispiel A: Injektionsgläser

10

Eine Lösung von 100 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

15

Beispiel B: Suppositorien

20

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

25

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

30

Beispiel D: Salbe

35

Man mischt 500 mg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke,
0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu
Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher
Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant
und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

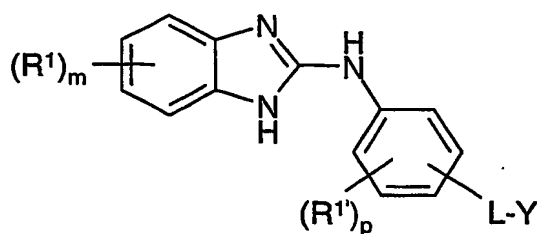
2 kg Wirkstoff werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so
daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg eines
erfindungsgemäßen Wirkstoffes in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird
steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert
und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

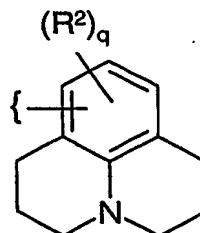
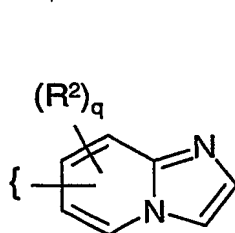
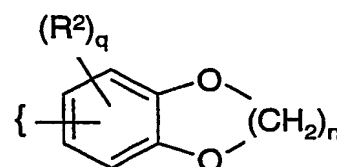
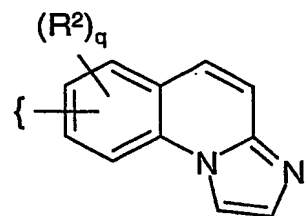
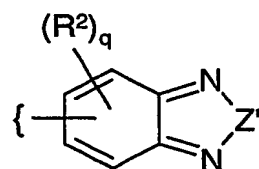
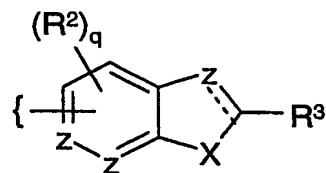


worin

$R^1, R^{1'}$ jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OH, OA, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA oder CONA₂,

L CH₂, CH₂CH₂, O, S, SO, SO₂, NH, NA, C=O oder CHOH,

Y ein Heterocyclus ausgewählt aus der Liste



R^2 Hal, A, OH, OA, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA oder CONA₂,

- 5 R^3 H, A, NH_2 , $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONHA$, $CONA_2$ oder $NHCOOA$,
 X S, O, NH, NA oder CH_2 ,
 Z $-CH=$, CH_2 , NH, $-N=$ oder $C=O$,
 Z' S oder O,
 A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-
 Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor
 ersetzt sein können,
- 10 Hal F, Cl, Br oder I,
 m, p, q jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 oder 4,
 n 1, 2 oder 3,
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
 15 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.
- 20 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
 R^1 A oder Hal,
 m 1, 2 oder 3
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
 25 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.
- 30 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin
 R^1 CF_3 , F oder Br,
 m 1, 2 oder 3
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
 35 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.

- 5 4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin
R^{1'} Hal oder A,
p 0 oder 1
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
10 Verhältnissen.
- 15 5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin
L O, S oder CH₂,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 20 6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin
R² A, COOA oder CONH₂,
q 0, 1 oder 2
bedeuten,
25 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 30 7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin
R³ H, NH₂ oder COOA,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
35 Verhältnissen.

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin

R^1 A oder Hal,

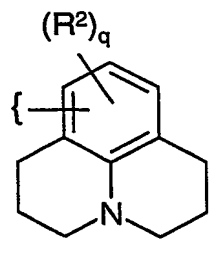
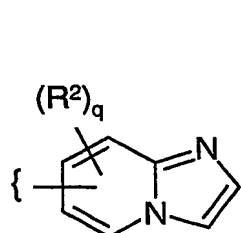
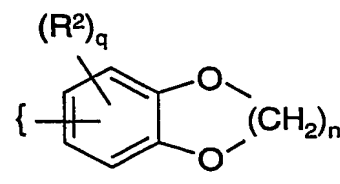
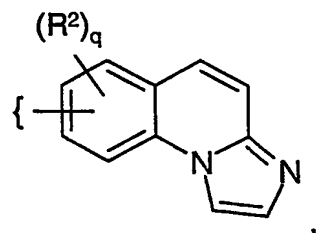
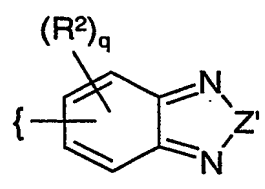
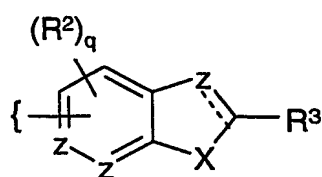
m 1, 2 oder 3,

$R^{1'}$ Hal oder A,

p 0 oder 1,

L O, S oder CH_2 ,

Y ein Heterocyclus ausgewählt aus der Liste



R^2 A, COOA oder $CONH_2$,

q 0, 1 oder 2,

R^3 H, NH_2 oder COOA,

n 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze

und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen

Verhältnissen.

9. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe
- 5 [4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-phenyl]-(4-brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,
- [4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-phenyl]-(4-chlor-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,
- [4-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-phenyl]-(4-chlor-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,
- 10 [4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yloxy)-phenyl]-(4-brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,
- (4-Brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(imidazo[1,2-*a*]chinolin-9-yloxy)-phenyl]-amin,
- (4-Chlor-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(imidazo[1,2-*a*]chinolin-9-yloxy)-phenyl]-amin,
- 15 (7-Brom-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(2-butyl-imidazo[4,5-*b*]pyridin-4-ylmethyl)-phenyl]-amin,
- [4-(2-Butyl-imidazo[4,5-*b*]pyridin-4-ylmethyl)-phenyl]-(7-chlor-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,
- 20 (4-Chlor-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(1*H*-indol-6-yloxy)-phenyl]-amin,
- [4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yloxy)-phenyl]-(4-chlor-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,
- 25 (4-Brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(1*H*-indol-5-yloxy)-phenyl]-amin,
- (4-Chlor-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(1*H*-indol-5-yloxy)-phenyl]-amin,
- 30 (4-Brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(1*H*-indol-6-yloxy)-phenyl]-amin,
- (7-Brom-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-ylmethyl-phenyl)-amin,
- (7-Chlor-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-ylmethyl-phenyl)-amin,
- 35

(7-Brom-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]chinolin-8-yloxy)-phenyl]-amin,
(7-Chlor-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]chinolin-8-yloxy)-phenyl]-amin,
5 5-[4-(7-Brom-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-ylamino)-phenoxy]-1*H*-indol-2-carbonsäure-ethylester,
5-[4-(7-Chlor-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-ylamino)-phenoxy]-1*H*-indol-2-carbonsäure-ethylester,
10 7-[4-(7-Brom-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-ylamino)-phenoxy]-benzofuran-2-carbonsäure-methylester
7-[4-(7-Chlor-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-ylamino)-phenoxy]-benzofuran-2-carbonsäure-methylester,
15 [4-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yloxy)-phenyl]-(4-brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,
7-[4-(4-Brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-ylamino)-phenoxy]-benzofuran-2-carbonsäure-amid,
20 7-[4-(4-Chlor-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-ylamino)-phenoxy]-benzofuran-2-carbonsäure-amid,
[4-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yloxy)-phenyl]-(4-fluor-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,
[4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yloxy)-phenyl]-(4-fluor-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,
25 [4-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-phenyl]-(4-brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,
(4-Brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(3-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-ylsulfanyl)-phenyl]-amin,
30 6-[4-(7-Chlor-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-ylamino)-phenoxy]-4,7-dimethyl-benzothiazol-2-ylamin,
(7-Chlor-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yloxy)-phenyl]-amin,
35

[4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-phenyl]-(4-fluor-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

[4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-phenyl]-(4,6-difluor-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

5 (4-Brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-phenyl]-amin,

[4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-phenyl]-(4,5-difluor-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

10 [4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-phenyl]-(5,6-difluor-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

(7-Chlor-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-phenyl]-amin,

15 6-[4-(7-Chlor-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-ylamino)-phenoxy]-benzothiazol-2-ylamin,

(6,7-Difluor-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(3-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-ylsulfanyl)-phenyl]-amin,

20 (4-Brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-phenyl]-amin,

(4-Chlor-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-phenyl]-amin,

25 [2-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-phenyl]-(4-brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

(7-Brom-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yloxy)-phenyl]-amin,

30 [2-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-phenyl]-(7-chlor-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

(4-Brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-phenyl]-amin,

(7-Chlor-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-phenyl]-amin,

35

[2-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yloxy)-phenyl]-(4-brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

[2-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yloxy)-phenyl]-(7-chlor-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

5 (4-Brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-ylsulfanyl)-phenyl]-amin,

[4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-3-methyl-phenyl]-(7-brom-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

10 [4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-3-methyl-phenyl]-(7-chlor-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

[4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-2-methyl-phenyl]-(7-brom-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

15 [4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-2-methyl-phenyl]-(7-chlor-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

(4-Brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yloxy)-phenyl]-amin,

20 (4-Chlor-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yloxy)-phenyl]-amin,

[4-(Benzo[1,3]dioxol-4-yloxy)-phenyl]-(4-brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

25 [4-(Benzo[1,3]dioxol-4-yloxy)-phenyl]-(4-chlor-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-phenyl]-(4,5-difluor-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

30 [4-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-phenyl]-(5-fluor-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-phenyl]-(4,6-difluor-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

35 [4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-phenyl]-(5-fluor-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

[4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-phenyl]-(4,5,6-trifluor-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

(6-Chlor-4-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-phenyl]-amin,

[4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylsulfanyl)-phenyl]-(4-brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

[4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylsulfanyl)-phenyl]-(4-chlor-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

(4-Brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(indan-5-yloxy)-phenyl]-amin,

5-[4-(6-Fluor-1*H*-benzimidazol-2-ylamino)-phenoxy]-indan-1-on,

[4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-3-fluor-phenyl]-(7-brom-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

[4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-3-fluor-phenyl]-(7-chlor-5-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

(6,7-Difluor-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(indan-5-yloxy)-phenyl]-amin,

(6-Fluor-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(indan-5-yloxy)-phenyl]-amin,

[4-(Indan-5-yloxy)-phenyl]-(5,6,7-trifluor-1*H*-benzimidazol-2-yl)-amin,

(5,7-Difluor-1*H*-benzimidazol-2-yl)-[4-(indan-5-yloxy)-phenyl]-amin,

5-[4-(4-Brom-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-ylamino)-phenoxy]-benzofuran-2-carbonsäure-ethylester,

5-[4-(4-Chlor-6-trifluormethyl-1*H*-benzimidazol-2-ylamino)-phenoxy]-benzofuran-2-carbonsäure-ethylester,

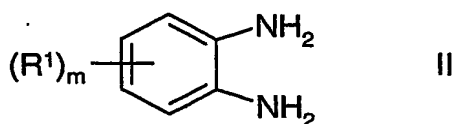
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-9 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

5

eine Verbindung der Formel II

10

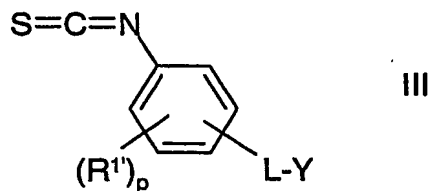


worin R^1 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15

mit einer Verbindung der Formel III

20



worin $\text{R}^{1'}$, L, Y und p die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

25

umsetzt,

30

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

35

- 5 11. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 10 12. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der
15 Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.
- 20 13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei die Kinasen ausgewählt sind aus der Gruppe der Tyrosinkinasen und Raf-Kinasen.
14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei es sich bei den Tyrosinkinasen um TIE-2 handelt.
- 25 15. Verwendung nach Anspruch 12 von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der Tyrosinkinasen durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.
- 35 16. Verwendung nach Anspruch 15, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung von TIE-2 durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.

17. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16, wobei die zu behandelnde Krankheit ein fester Tumor ist.
- 5 18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei der feste Tumor aus der Gruppe Gehirntumor, Tumor des Urogenitaltrakts, Tumor des lymphatischen Systems, Magentumor, Kehlkopftumor und Lungentumor stammt.
- 10 19. Verwendung nach Anspruch 17, wobei der feste Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom stammt.
- 15 20. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16 zur Behandlung einer Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist.
- 20 21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei es sich bei der Krankheit um eine Augenkrankheit handelt.
- 25 22. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16 zur Behandlung von Retina-Vaskularisierung, diabetischer Retinopathie, altersbedingter Makula-Degeneration und/oder Entzündungskrankheiten.
- 30 23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei die Entzündungskrankheit aus der Gruppe rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontakt-dermatitis und Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion stammt.
- 35 24. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16 zur Behandlung von Knochen-Pathologien, wobei die Knochenpathologie aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis stammt.

25. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß
Anspruch 1 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate,
Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen
in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren
Arzneimittelwirkstoff.
26. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung gemäß
Anspruch 1 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate,
Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen
in allen Verhältnissen,
und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren
Arzneimittelwirkstoffs.
27. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 und/oder ihrer
physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Behandlung von festen Tumoren, wobei eine
therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 in
Kombination mit einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogen-
rezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoid-
rezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6)
Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-
Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-
Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.
28. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihrer
physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Behandlung von festen Tumoren wobei eine
therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 in
Kombination mit Radiotherapie und einer Verbindung aus der Gruppe
1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3)

Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.

5

29. Verwendung nach Anspruch 12, 13 oder 14, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die auf einer gestörten TIE-2-Aktivität beruhen, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit einem Wachstumsfaktorrezeptor-Hemmer verabreicht wird.

10

30. Verwendung nach Anspruch 12 oder 13 von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Raf-Kinasen verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden.

15

20

31. Verwendung nach Anspruch 30, wobei die Raf-Kinase aus der Gruppe bestehend aus A-Raf, B-Raf und Raf-1 ausgewählt wird.

25

32. Verwendung nach Anspruch 30, wobei die Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe der hyperproliferativen und nicht hyperproliferativen Erkrankungen.

30

33. Verwendung nach Anspruch 30 oder 32, wobei die Erkrankung Krebs ist.

35

34. Verwendung nach Anspruch 30 oder 32, wobei die Erkrankung nicht krebsartig ist.

- 5 35. Verwendung nach Anspruch 30, 32 oder 34, wobei die nicht krebsartigen Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartiger Prostatahyperplasie, immunologischer Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten.
- 10 36. Verwendung nach einem der Ansprüche 30, 32 oder 33, wobei die Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolo-
15 rektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischem Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphom, chronischer Leukämie und akuter Leukämie.
- 20
- 25
- 30
- 35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/008042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/06 C07D471/04 C07D417/12 C07D413/12 C07D405/12
C07D403/12 C07D235/30 A61K31/433 A61K31/428 A61K31/4245
A61K31/4184

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/25238 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 12 April 2001 (2001-04-12) the whole document	1-36
A	WO 02/44156 A (GLAXO GROUP LTD ; WEST ROB I (GB); GLAXOSMITHKLINE K K (JP); HASEGAWA) 6 June 2002 (2002-06-06) cited in the application the whole document	1-36
P, A	WO 03/074515 A (CHAMBERLAIN STANLEY DAWES ; SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); CHEUNG MUI ()) 12 September 2003 (2003-09-12) the whole document	1-36

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 November 2004

Date of mailing of the international search report

17/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008042

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0125238	A	12-04-2001	AT 277044 T	15-10-2004
			CA 2384378 A1	12-04-2001
			DE 60014130 D1	28-10-2004
			EP 1222187 A2	17-07-2002
			JP 2003527328 T	16-09-2003
			MX PA02003364 A	23-08-2002
			WO 0125238 A2	12-04-2001
			US 2003166929 A1	04-09-2003
			US 2002016460 A1	07-02-2002
WO 0244156	A	06-06-2002	AU 3243902 A	11-06-2002
			EP 1341771 A2	10-09-2003
			JP 2004517080 T	10-06-2004
			WO 0244156 A2	06-06-2002
			US 2004082583 A1	29-04-2004
WO 03074515	A	12-09-2003	WO 03074515 A1	12-09-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008042

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D471/06 C07D471/04 C07D417/12 C07D413/12 C07D405/12
C07D403/12 C07D235/30 A61K31/433 A61K31/428 A61K31/4245
A61K31/4184

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/25238 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 12. April 2001 (2001-04-12) das ganze Dokument	1-36
A	WO 02/44156 A (GLAXO GROUP LTD ; WEST ROB I (GB); GLAXOSMITHKLINE K K (JP); HASEGAWA) 6. Juni 2002 (2002-06-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-36
P,A	WO 03/074515 A (CHAMBERLAIN STANLEY DAWES ; SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); CHEUNG MUI ()) 12. September 2003 (2003-09-12) das ganze Dokument	1-36

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. November 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/11/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Von Daacke, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008042

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0125238 A	12-04-2001	AT 277044 T	15-10-2004
		CA 2384378 A1	12-04-2001
		DE 60014130 D1	28-10-2004
		EP 1222187 A2	17-07-2002
		JP 2003527328 T	16-09-2003
		MX PA02003364 A	23-08-2002
		WO 0125238 A2	12-04-2001
		US 2003166929 A1	04-09-2003
		US 2002016460 A1	07-02-2002
WO 0244156 A	06-06-2002	AU 3243902 A	11-06-2002
		EP 1341771 A2	10-09-2003
		JP 2004517080 T	10-06-2004
		WO 0244156 A2	06-06-2002
		US 2004082583 A1	29-04-2004
WO 03074515 A	12-09-2003	WO 03074515 A1	12-09-2003